

Новый многокомпонентный синтез производных 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридинов

Иван В. Дяченко¹, Владимир Д. Дяченко¹, Павел В. Дороватовский²,
Виктор Н. Хрусталеv^{3,4}, Валентин Г. Ненайденко^{5*}

¹ Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Оборонная, 2, Луганск 91011, Украина; e-mail: ivladya87@mail.ru

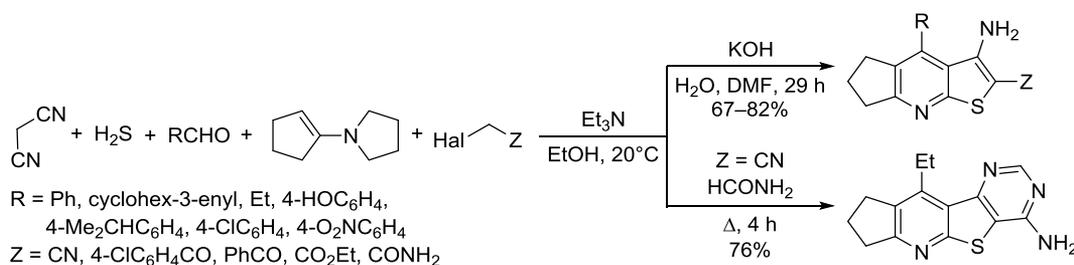
² Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт",
пл. Академика Курчатова, 1, Москва 123182, Россия; e-mail: paulgemini@mail.ru

³ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: khrustalev-vn@rudn.ru

⁴ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: vnkhrustalev@gmail.com

⁵ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступило 13.6.2020
Принято после доработки 19.11.2020



Многокомпонентная конденсация малонитрила, сероводорода, альдегидов, 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидина и алкилирующих реагентов приводит к образованию производных 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридинов. Строение ряда полученных на их основе гетероциклов изучено методом РСА.

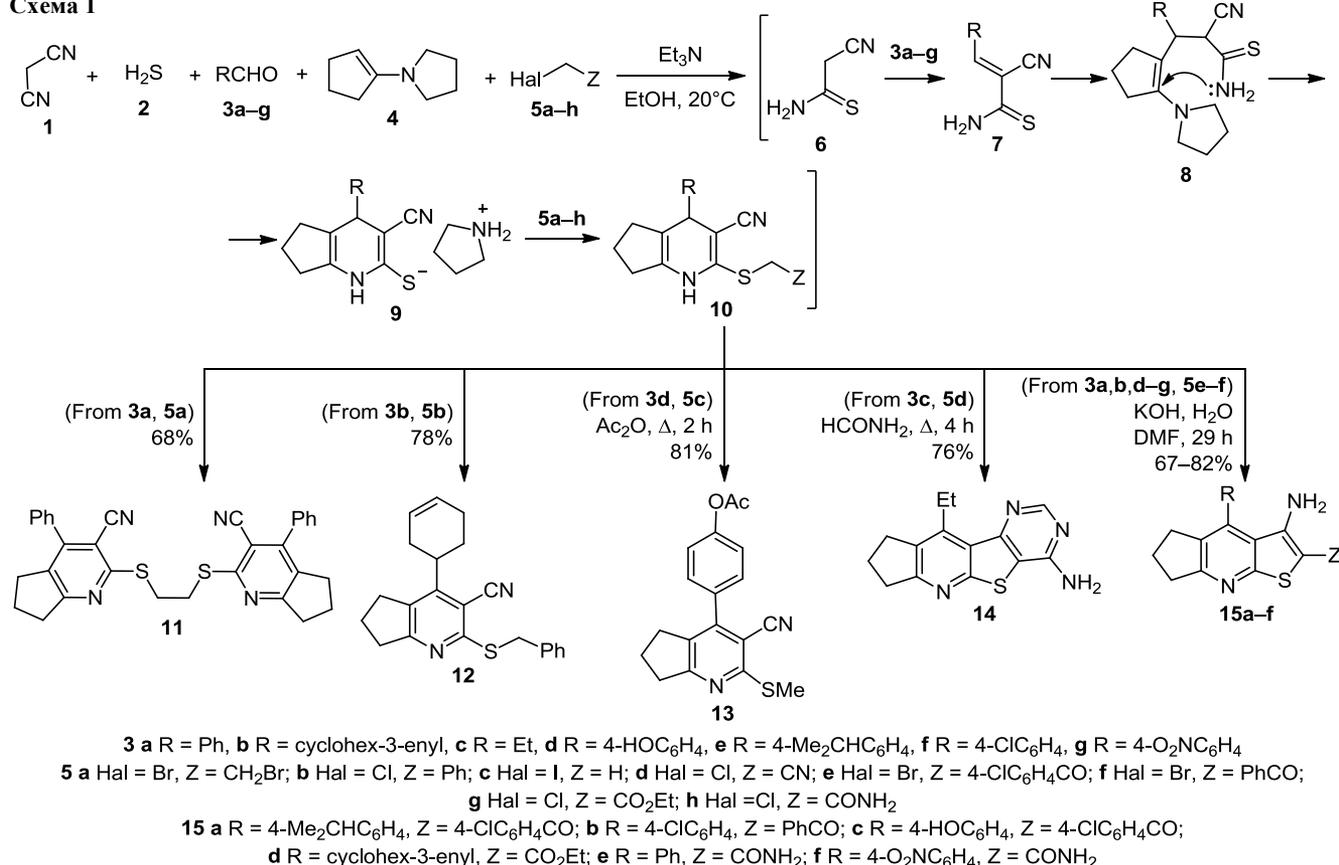
Ключевые слова: алкилирующие агенты, альдегиды, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридины, малонитрил, сероводород, 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидин, многокомпонентный синтез, рентгеноструктурный анализ.

Производные циклопента[b]пиридинов являются структурными фрагментами алкалоидов¹ и проявляют широкий спектр биологической активности. Так, среди соединений этого ряда обнаружены производные с гипогликемической активностью,² антагонисты кальциевых каналов,³ флуоресцентные зонды⁴ и ингибиторы протеинкиназы FGFR1.⁵ Основные методы синтеза циклопента[b]пиридинов состоят преимущественно в достройке пиридинового цикла к замещенному цикlopentanону⁶ или к его енамину.⁷ Возможен синтез соединений этого класса из линейных молекул⁸ и путем внутримолекулярной рециклизации замещенного пиримидина.⁹

Учитывая высокую практическую значимость производных циклопента[b]пиридинов, перспективность домино-

реакций для органического синтеза¹⁰ и в продолжение наших исследований многокомпонентных конденсаций¹¹ нами изучен новый вариант такого типа взаимодействий на основе реакции малонитрила (1), сероводорода (2), альдегидов 3a–g, 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидина (4), алкилирующих агентов 5a–h и Et₃N. Данное превращение представляет собой глубокую структурную трансформацию. По данным хроматографии первоначально образуется цианотиоацетамид (6), конденсирующийся далее по Кнёвенагелю с альдегидами 3a–g. Образующиеся алкены 7 алкилируются енамином 4 по Сторку. Полученные таким образом аддукты 8 претерпевают внутримолекулярное циклопереаминирование с образованием солей 9, содержащих целевой циклопента[b]пиридиновый бицикл.

Схема 1



Добавление в реакционную смесь алкилирующих агентов **5a–h** приводит к получению тиоэфиров **10** (схема 1), которые путем ароматизации дигидропиридинового цикла, по-видимому, кислородом воздуха, превращаются в разные конечные продукты, как показано дальше.

Применение в качестве алкилирующего агента 1,2-дибромэтана (**5a**) позволяет синтезировать 2,2'-[этан-1,2-диилбис(сульфандиил)]бис(4-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил) (**11**), а использование бензилхлорида (**5b**) приводит к образованию 2-бензилсульфанил-4-(циклогекс-3-ен-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (**12**).

При введении в данную многокомпонентную реакцию *n*-гидроксibenзальдегида (**3d**) и MeI (**5c**) и кипячении ее продукта в Ac₂O происходит этерификация по гидроксильной группе фенольного заместителя с образованием [4-(2-метилсульфанил-3-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)фенил]ацетата (**13**).

Использование в качестве алкилирующего агента хлорацетонитрила (**5d**) и кипячение продукта реакции в формамиде заканчивается формированием тетрациклической системы 10-этил-8,9-дигидро-7H-циклопента[5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (**14**).

Замещенные 3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-тиено[3,2-*e*]пиридины **15a–f** легко образуются при использовании в качестве алкилирующих агентов метиленактивных галогенпроизводных **5e–f**. Процесс замыкания тиофенового цикла катализируется водным раствором KOH в ДМФА.

Спектральные данные подтверждают строение синтезированных соединений **11–14**, **15a–f**. ИК спектры содержат характеристические полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы, amino- и карбонильного фрагментов.

В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы протонов триметиленового фрагмента, ароматических заместителей, аминогруппы и алкилсульфанильной группы с характерными расщеплением и значениями химических сдвигов. Спектры ЯМР ¹³C содержат сигналы всех атомов углерода с типичными значениями химических сдвигов.

Отметим удвоение некоторых сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **14**, что можно объяснить существованием, по-видимому, таутомерии аминок-пиримидинового фрагмента.

Для выяснения механизма рассмотренной многокомпонентной реакции и однозначного установления строения ее продуктов соединения **11**, **12** и **15a,b** изучены методом PCA (рис. 1–4).

Соединение **11** является димером, в котором два 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридиновых фрагмента связаны через этилендисульфидный мостик, и обладает собственным центром инверсии. В кристалле выявлена сольватная молекула диоксана, занимающая частное положение в центре инверсии. Центральные 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридиновые фрагменты в соединениях **11** и **12** имеют типичное строение с циклопентеновым циклом в конформации "конверт".

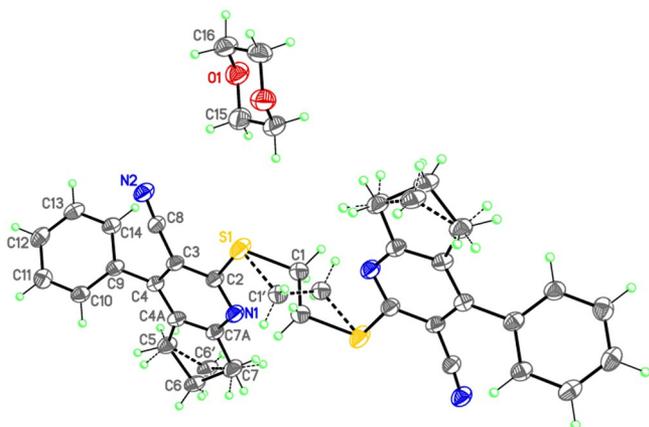


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **11** ·C₄H₈O₂ в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны альтернативные положения разупорядоченных фрагментов.

4-Фенильный заместитель в соединении **11** развернут относительно базальной плоскости центрального бициклического фрагмента (среднеквадратичное отклонение равно 0.018 Å) на угол 52.58(6)°. Конформация этилендисульфидного мостика – *g-t-g* (*t* – *trans*, 180°; *g* – *gauche*, ±60°), которая описывается соответственно тремя торсионными углами C(2)–S(1)–C(1)–C(1A), S(1)–C(1)–C(1A)–S(1A) и C(1)–C(1A)–S(1A)–C(2A). 4-Циклогексеновый цикл в соединении **12** имеет конформацию "софа" с атомом углерода C(15), выходящим из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (среднеквадратичное отклонение равно 0.016 Å), на 0.432(8) Å. Угол между базальными плоскостями циклогексенового цикла и центрального бициклического фрагмента в соединении **12** равен 87.15(16)°. 2-Бензилсульфидный заместитель *trans*-ориентирован по отношению к центральному бициклическому фрагменту, а угол между плоскостью бензильного заместителя и базальной плоскостью центрального бицикла равен 60.96(8)°. В кристаллах соединений **11** и **12** молекулы упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *a* и расположены на вандерваальсовых расстояниях.

Соединение **15a** кристаллизуется с шестью кристаллографически независимыми молекулами в элементарной ячейке, различающимися в основном ориентацией хлорфенильного заместителя относительно центрального трициклического 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридинового фрагмента: в трех молекулах соответствующий межплоскостной угол равен 50.39(7), 50.55(7) и 50.58(7)°, а в трех других – 134.81(7), 134.78(7) и 134.71(7)°. Важно отметить, что конформация молекулы **15b** соответствует ориентации с межплоскостным углом 53.98(5)°.

Строение молекул **15a,b** в значительной степени определяется наличием достаточно прочных внутримолекулярных водородных связей N–H···O и N–H···π(C=C) (табл. 1). Вследствие этого амино- и карбонильная группы в обоих соединениях практически копланарны тиено[3,2-*e*]пиридиновому фрагменту.

Циклопентеновые циклы в соединениях **15a,b** принимают типичные конформации "конверт", и 4-фениль-

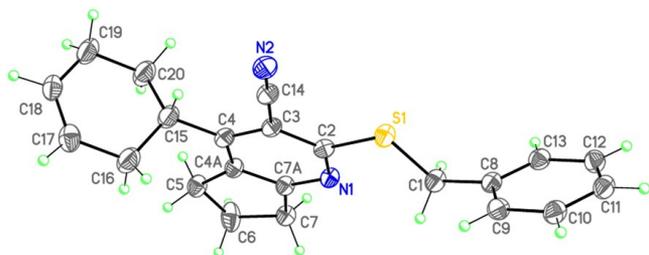


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **12** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 40% вероятностью.

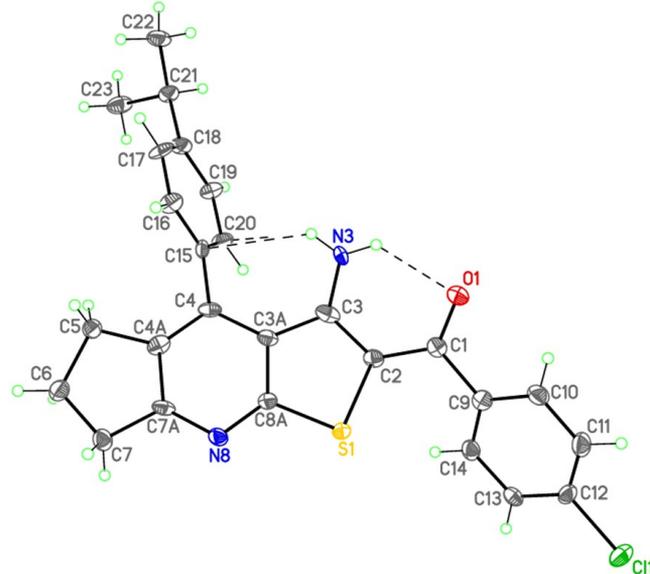


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **15a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (представлена одна из шести кристаллографически независимых молекул). Пунктирами показаны внутримолекулярные водородные связи N–H···O и N–H···π.

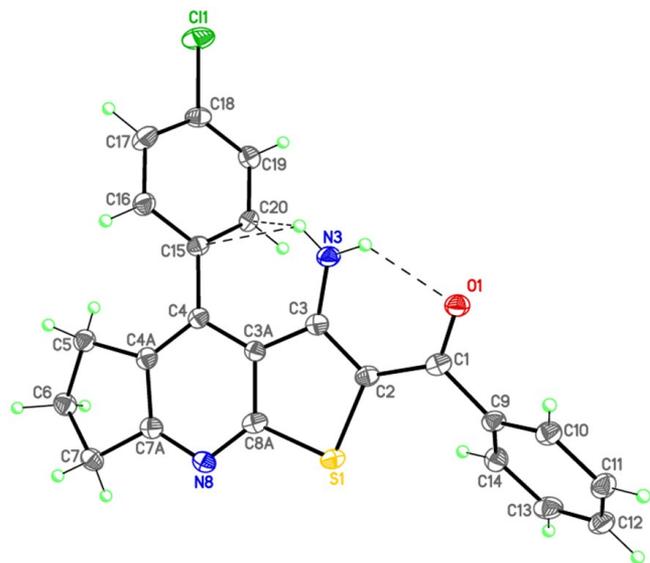


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **15b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (представлена одна из шести кристаллографически независимых молекул). Пунктирами показаны внутримолекулярные водородные связи N–H···O и N–H···π(C=C).

Таблица 1. Водородные связи и их характеристики (длины связей и углы) в структурах **15a,b**

D–H···A	<i>d</i> (D–H), Å	<i>d</i> (H···A), Å	<i>d</i> (D···A), Å	Угол DHA, град.
Соединение 15a				
N(3)–H(3B)···O(1)	0.82(3)	2.15(3)	2.744(3)	129(2)
N(3)–H(3B)···O(1)*	0.82(3)	2.28(3)	2.951(3)	140(2)
N(26)–H(26B)···O(2)	0.87(3)	2.13(3)	2.746(3)	127(2)
N(26)–H(26B)···O(4)**	0.87(3)	2.23(3)	2.948(3)	140(2)
N(49)–H(49B)···O(3)	0.93(3)	2.09(2)	2.718(3)	124(2)
N(49)–H(49B)···O(3)***	0.93(3)	2.21(3)	3.063(3)	152(2)
N(72)–H(72B)···O(2)* ⁴	0.78(3)	2.30(3)	2.963(3)	143(3)
N(72)–H(72B)···O(4)	0.78(3)	2.25(3)	2.760(3)	124(3)
N(95)–H(95B)···O(5)	0.86(3)	2.09(3)	2.723(3)	130(2)
N(95)–H(95B)···O(6)	0.86(3)	2.30(3)	3.060(3)	147(2)
N(118)–H(11H)···O(5)	0.85(3)	2.26(3)	3.055(3)	154(2)
N(118)–H(11H)···O(6)	0.85(3)	2.15(3)	2.721(3)	124(2)
Соединение 15b				
N(3)–H(3B)···O(1)	0.87(2)	2.12(2)	2.753(2)	130(2)
N(3)–H(3B)···O(1)* ⁵	0.87(2)	2.36(2)	2.897(2)	121(2)

* Операции симметрии: $-x + 1, -y + 1, -z$.** Операции симметрии: $x + 1, y + 1, z$.*** Операции симметрии: $-x, -y, -z$.*⁴ Операции симметрии: $x - 1, y - 1, z$.*⁵ Операции симметрии: $-x + 1, -y + 1, -z + 1$.

ные заместители развернуты относительно базальной плоскости центрального трициклического фрагмента (среднеквадратичные отклонения равны 0.025, 0.024, 0.045, 0.025, 0.045 и 0.044 Å для шести кристаллографически независимых молекул **15a** соответственно) на углы 66.47(7), 66.55(7), 66.89(6), 66.54(7), 67.11(7) и 67.30(7)° (для шести кристаллографически независимых молекул **15a** соответственно) и 56.30(6)° (для молекулы **15b**).

В кристаллах соединений **15a,b** молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярных водородных связей N–H···O (табл. 1, рис. 5 и 6). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *a* (в случае соединения **15a**) и *b* (в случае соединения **15b**) и расположены на вандерваальсовых расстояниях.

Таким образом, многокомпонентная реакция малонитрила, сероводорода, альдегидов, 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидина, алкилирующих агентов и триэтиламина приводит к образованию новых производных 2-алкилсульфанил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбонитрилов, 3-амино-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридинов и гетероциклической системы – 10-этил-8,9-дигидро-7*H*-циклопента[5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амина.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО-*d*₆ (спектр ЯМР ¹H соединения **15f** – в CDCl₃), внутренний стандарт –

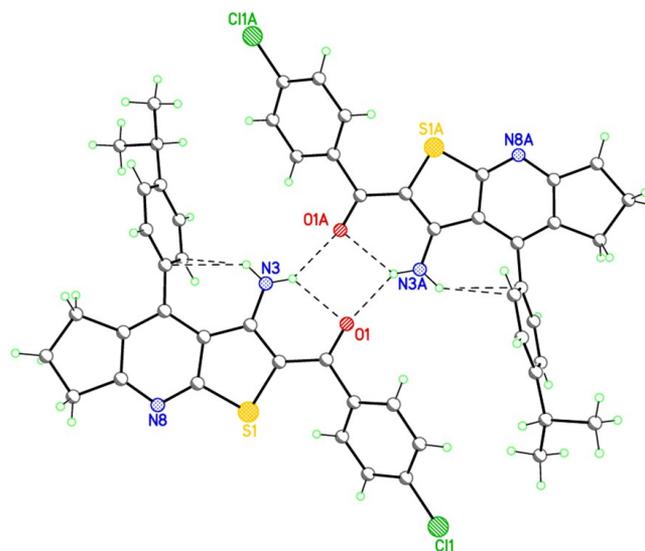


Рисунок 5. Centrosymmetric димеры соединения **15a** (представлен один из шести кристаллографически независимых димеров). Пунктирами показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи.

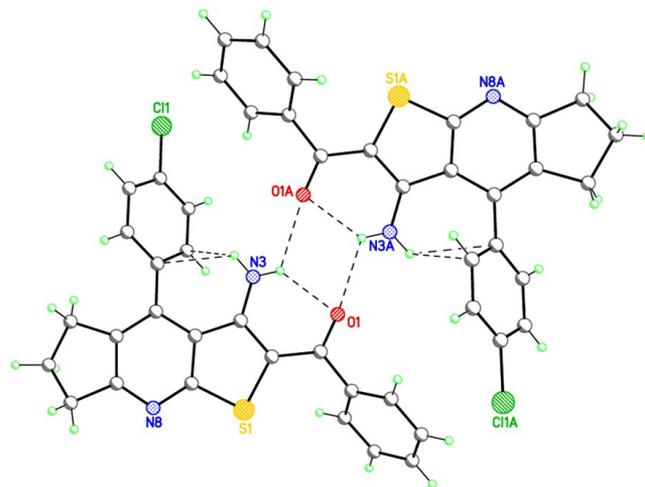


Рисунок 6. Centrosymmetric димеры соединения **15b**. Пунктирами показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи.

ТМС. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Orbitrap Elite. Образец для масс-спектрометрии растворяют в 1 мл ДМСО, разбавляют в 100 раз 1% HCOOH в MeCN, вводят шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Поток газов источника отключены, напряжение на игле составляет 3.5 кВ, температура капилляра 275 °С. Масс-спектры зарегистрированы в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренний калибратор – ион 2ДМСО+H⁺ (*m/z* 157.03515). Масс-спектр соединения **15e** зарегистрирован на спектрометре Agilent 1100 с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводят в матрице AcOH, ионизация ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на нагревательном столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений

осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе гексан–Me₂CO, 5:3, проявление в парах иода и УФ свете.

2,2'-[Этан-1,2-диилбис(сульфандирил)]бис(4-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (11). Через раствор 0.7 г (10 ммоль) малонитрила (1) и 3 капель Et₃N в 50 мл EtOH при 20 °С барботируют умеренный ток H₂S (2) в течение 1 ч до начала кристаллизации цианотиоацетамида 6, после чего барботирование прекращают, а к смеси добавляют 1 мл (10 ммоль) бензальдегида (3а), перемешивают 30 мин до начала кристаллизации бензилиденцианотиоацетамида 7 и добавляют 1.4 г (10 ммоль) енамина 4. Смесь перемешивают в течение 20 мин и оставляют. Через 24 ч к перемешиваемой смеси добавляют 0.45 мл (5 ммоль) 1,2-дибромэтана (5а), перемешивают 2 ч и оставляют. Через 24 ч смесь разбавляют 50 мл H₂O, отфильтровывают образовавшийся осадок и промывают 20 мл H₂O, 10 мл EtOH и 10 мл гексана. Выход 1.8 г (68%), бесцветные кристаллы (при УФ облучении флуоресцируют), т. пл. 223–225 °С (1,4-диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2218 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.86–2.15 (4H, м, 2CH₂); 2.75 (4H, т, J = 7.5, 2CH₂); 3.00 (4H, т, J = 7.7, 2CH₂); 3.67 (4H, с, 2SCH₂); 7.38–7.54 (10H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.6 (2C); 29.8 (2C); 30.3 (2C); 35.3 (2C); 103.7 (2C); 116.1 (2C); 128.7 (2C); 129.1 (4C); 129.9 (4C); 132.2 (2C); 135.1 (2C); 149.7 (2C); 160.8 (2C); 170.1 (2C). Найдено, m/z: 531.1674 [M+H]⁺. C₃₂H₂₇N₄S₂. Вычислено, m/z: 531.1672.

2-Бензилсульфанил-4-(циклогекс-3-ен-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (12) получают аналогично из 1.2 мл (10 ммоль) циклогекс-3-ен-1-карбальдегида (3b) и 1.2 мл (10 ммоль) бензилхлорида (5b). Выход 2.7 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 107–109 °С (MeOH) (т. пл. 111–113 °С^{7b}). Спектр ЯМР ¹H соответствует литературному.^{7b} Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.4; 25.6; 25.8; 29.2; 29.7; 33.9; 34.8; 39.3; 102.8; 116.3; 126.1; 127.4; 127.6; 128.8 (2C); 129.6 (2C); 131.8; 138.0; 154.9; 161.1; 170.2. Найдено, m/z: 347.1579 [M+H]⁺. C₂₂H₂₃N₂S. Вычислено, m/z: 347.1577.

[4-(2-Метилсульфанил-3-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)фенил]ацетат (13) получают аналогично из 1.2 г (10 ммоль) *n*-гидроксibenзальдегида (3d) и 0.62 мл (10 ммоль) MeI (5c). Затем осадок отфильтровывают и кипятят в течение 2 ч в 20 мл Ac₂O в колбе с обратным холодильником. После остывания вагообразный бесцветный осадок промывают 10 мл Et₂O и получают хроматографически чистый продукт. Выход 2.6 г (81%), т. пл. 177–179 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2219 (C≡N), 1712 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.82–2.17 (2H, м, CH₂); 2.28 (3H, с, SCH₃); 2.58 (3H, с, CH₃); 2.75 (2H, т, J = 7.6, CH₂); 3.02 (2H, т, J = 7.6, CH₂); 7.29 (2H, д, J = 7.4, H Ar); 7.54 (2H, д, J = 7.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5; 21.3; 22.7; 29.8; 35.3; 103.1; 116.4; 122.6 (2C); 130.3 (2C); 131.7; 132.4; 148.6; 151.7; 162.1; 169.4; 170.2. Найдено, m/z: 325.1012 [M+H]⁺. C₁₈H₁₇N₂O₂S. Вычислено, m/z: 325.1005.

10-Этил-8,9-дигидро-7H-циклопента[5',6']пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (14) полу-

чают аналогично из 0.73 мл (10 ммоль) пропион-альдегида (3c) и 0.73 мл (10 ммоль) хлорацетонитрила (5d). Полученный осадок отфильтровывают и кипятят в течение 4 ч в 20 мл формамида в колбе с обратным холодильником. После остывания желтый порошок отфильтровывают, промывают 10 мл Et₂O и получают хроматографически чистый продукт. Выход 2.1 г (76%), т. пл. 305–307 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3195, 3311, 3338 (NH₂), 1645 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.13 (3H, т, J = 7.3, CH₃); 2.05 (2H, т, J = 7.3, CH₂CH₃); 2.94 (2H, т, J = 7.8, CH₂); 2.99 (2H, т, J = 7.8, CH₂); 3.26–3.37 (2H, м, CH₂); 7.42 (2H, уш. с, NH₂); 8.30* и 8.47 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.9, 19.1*; 27.3; 27.6; 32.7; 39.1; 116.6; 126.3*; 128.0, 128.5*; 138.5, 138.8*; 152.0; 152.5*, 152.6; 157.1*; 159.8*, 160.1; 162.6; 163.5; 165.6*; 165.9*; 172.7; 172.9*. Найдено, m/z: 271.1021 [M+H]⁺. C₁₄H₁₅N₄S. Вычислено, m/z: 271.1012.

2,4-Замещенные 3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-e]пиридины 15a–f получают аналогично при использовании 10 ммоль соответствующего альдегида 3a, b, d–f и 10 ммоль алкилирующего агента 5e–f. Полученный осадок отфильтровывают, растворяют в 25 мл ДМФА и при перемешивании добавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, перемешивают в течение 5 ч и оставляют. Через 24 ч смесь разбавляют равным объемом H₂O и отфильтровывают образовавшийся осадок. Промывают 20 мл H₂O, 20 мл EtOH и 10 мл гексана.

[3-Амино-4-(4-изопропилфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-e]пиридин-2-ил](4-хлорфенил)метанон (15a). Выход 3.1 г (70%), желтые кристаллы (при УФ облучении флуоресцируют), т. пл. 147–149 °С (BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3288–3415 (NH₂), 1705 (C=O), 1633 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.25 (6H, д, J = 6.9, 2CH₃); 1.99–2.14 (2H, м, CH₂); 2.47 (2H, т, J = 5.5, CH₂); 2.84–2.96 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.04 (2H, т, J = 7.6, CH₂); 6.76 (2H, уш. с, NH₂); 7.36 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.45 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.57 (2H, д, J = 8.7, H Ar); 7.72 (2H, д, J = 8.7, H Ar). Найдено, m/z: 447.1297 [M+H]⁺. C₂₆H₂₄ClN₂OS. Вычислено, m/z: 447.1292.

[3-Амино-4-(4-хлорфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-e]пиридин-2-ил](фенил)метанон (15b). Выход 3.3 г (82%), желтые кристаллы (при УФ облучении флуоресцируют), т. пл. 187–189 °С (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3290–3412 (NH₂), 1707 (C=O), 1630 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.02–2.18 (2H, м, CH₂); 2.64 (2H, т, J = 7.4, CH₂); 3.05 (2H, т, J = 7.7, CH₂); 6.70 (2H, уш. с, NH₂); 7.43–7.58 (5H, м, H Ph); 7.63 (2H, д, J = 8.5, H Ar); 7.70 (2H, д, J = 6.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.0; 29.1; 34.6; 103.7; 119.5; 127.6 (2C); 128.8 (2C); 129.7 (2C); 130.5 (2C); 131.4; 133.8; 133.9; 134.5; 141.3; 142.2; 150.7; 161.4; 169.5; 189.5. Найдено, m/z: 405.0827 [M+H]⁺. C₂₃H₁₈ClN₂OS. Вычислено, m/z: 405.0823.

[3-Амино-4-(4-гидроксифенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-e]пиридин-2-ил](4-хлорфенил)метанон

* Звездочкой обозначены сигналы минорного таутомера.

(15c). Выход 2.8 г (67%), желтый порошок, т. пл. 282–284 °С (1,4-диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3415 (ОН), 3150–3395 (NH_2), 1704 (C=O), 1648 (δ NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.05 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2); 2.68 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2); 3.04 (2H, т, $J = 7.6$, CH_2); 6.77 (2H, уш. с, NH_2); 6.95 (2H, д, $J = 8.0$, Н Аг); 7.25 (2H, д, $J = 8.0$, Н Аг); 7.58 (2H, д, $J = 8.4$, Н Аг); 7.74 (2H, д, $J = 8.4$, Н Аг); 9.95 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.4; 28.2; 34.9; 102.9; 117.2 (2C); 119.9; 124.6; 128.6 (2C); 129.3 (2C); 129.4 (2C); 133.8; 136.7; 139.8; 143.9; 152.1; 158.0; 161.7; 169.6; 187.2. Найдено, m/z : 421.0779 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 421.0772.

Этил-3-амино-4-(циклогекс-3-ен-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (15d). Выход 2.3 г (68%), желтый порошок (при УФ облучении флуоресцирует), т. пл. 218–220 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3172–3411 (NH_2), 1712 (C=O), 1649 (δ NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.72–1.81 (1H, м), 1.91–2.12 (4H, м), 2.19–2.23 (2H, м), 2.29–2.42 (1H, м) и 2.82–2.94 (2H, м, 5CH_2); 3.04 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2); 3.75–3.86 (1H, м, CH); 4.23 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2O); 5.65–5.79 (2H, м, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$); 6.57 (2H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8; 23.8; 25.6; 26.6; 29.7; 31.5; 33.7; 35.4; 60.6; 116.6; 121.9; 126.5; 127.5; 132.4; 149.5; 151.2; 160.2; 165.4; 169.2. Найдено, m/z : 343.1476 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 343.1475.

3-Амино-4-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксамид (15e). Выход 2.2 г (70%), желтый порошок (при УФ облучении флуоресцирует), т. пл. 238–240 °С (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3288–3415 (NH_2), 1660 (CONH), 1628 (δ NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.95–2.16 (2H, м, CH_2); 2.63 (2H, т, $J = 5.6$, CH_2); 3.05 (2H, т, $J = 7.1$, CH_2); 5.67 (2H, уш. с, NH_2); 7.02 (2H, уш. с, NH_2); 7.28–7.53 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.1; 29.2; 34.4; 97.7; 120.7; 128.6 (2C); 129.3 (3C); 133.1; 135.6; 142.2; 146.1; 158.5; 167.0; 167.5. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.92; Н 4.77; N 13.49. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.00; Н 4.89; N 13.58.

3-Амино-4-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксамид (15f). Выход 2.7 г (77%), желтый порошок, т. пл. 315–317 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296–3433 (NH_2), 1668 (CONH), 1632 (δ NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00–2.18 (2H, м, CH_2); 2.63 (2H, т, $J = 5.5$, CH_2); 3.05 (2H, т, $J = 7.7$, CH_2); 5.70 (2H, уш. с, NH_2); 7.17 (2H, уш. с, NH_2); 7.70 (2H, д, $J = 8.6$, Н Аг); 8.36 (2H, д, $J = 8.6$, Н Аг). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2; 29.2; 34.3; 120.3; 124.3 (2C); 132.9 (2C); 134.3; 140.1; 142.3; 146.7; 148.4; 158.5; 164.6; 166.8; 167.5. Найдено, m/z : 355.0860 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 355.0859.

Рентгеноструктурные исследования соединений 11, 12 и 15a,b выполнены на синхротронной станции "БЕЛОК" Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (температура 100.0(2) К, λ 0.96990 Å, ϕ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ

CCP4.¹² Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SCALA.¹³ Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.¹⁴

Соединение 11. Призматические бесцветные кристаллы ($\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, M 618.79) моноклинные, пространственная группа $C2/c$; a 21.983(4), b 13.640(3), c 10.860(2) Å; β 93.220(12)°; V 3251.2(11) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.264 г/см³; $F(000)$ 1304; μ 0.464 мм⁻¹. Всего собрано 20510 отражений (3365 независимых отражений, R_{int} 0.059, 2θ 76.90°). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Фрагмент $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ и циклопентеновые циклы разупорядочены по двум позициям с заселенностями 0.70:0.30 и 0.75:0.25 соответственно. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экр}}(\text{C})$). Окончательные факторы расходимости R_1 0.054 для 2799 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.141 для всех независимых отражений, S 1.079. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.46 и -0.62 е/Å³ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения 11· $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2008389).

Соединение 12. Игольчатые желтые кристаллы ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$, M 346.47) моноклинные, пространственная группа $P2_1/c$; a 10.484(2), b 19.995(4), c 9.5601(19) Å; β 112.311(15)°; V 1854.0(7) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.241 г/см³; $F(000)$ 736; μ 0.412 мм⁻¹. Всего собрано 23906 отражений (3975 независимых отражений, R_{int} 0.082, 2θ 76.96°). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экр}}(\text{C})$). Окончательные факторы расходимости R_1 0.085 для 2687 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.233 для всех независимых отражений, S 1.058. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.66 и -0.53 е/Å³ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения 12 депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2008390).

Соединение 15a. Призматические желтые кристаллы ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, M 446.97) триклинные, пространственная группа $P-1$; a 16.730(3), b 17.270(4), c 24.100(5) Å; α 102.55(3), β 102.60(3), γ 90.86(3)°; V 6619(3) Å³; Z 12; $d_{\text{выч}}$ 1.346 г/см³; $F(000)$ 2808; μ 0.675 мм⁻¹. Всего собрано 58383 отражения (22544 независимых отражения, R_{int} 0.070, 2θ 76.84°). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода

аминогрупп локализованы объективно в разностных фурье-синтезах и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экр}}(\text{N})$). Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экр}}(\text{C})$ для группы CH_3 и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экр}}(\text{C})$ для остальных групп). Окончательные факторы расходимости R_1 0.052 для 6381 независимого отражения с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.152 для всех независимых отражений, S 0.890. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.542 и $-0.54 \text{ e}/\text{\AA}^3$ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **15a** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2008391).

Соединение 15b. Призматические желтые кристаллы ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$, M 404.90) моноклинные, пространственная группа $C2/c$; a 19.080(4), b 12.780(3), c 17.200(3) Å; β 112.95(3)°; V 3862.1(16) Å³; Z 8; $d_{\text{выч}}$ 1.393 г/см³; $F(000)$ 1680; μ 0.755 мм⁻¹. Всего собрано 16750 отражений (3633 независимых отражения, R_{int} 0.069, 2θ 76.76°). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода аминогруппы локализованы объективно в разностных фурье-синтезах и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экр}}(\text{N})$). Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экр}}(\text{C})$). Окончательные факторы расходимости R_1 0.046 для 3144 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.104 для всех независимых отражений, S 1.064. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.30 и $-0.41 \text{ e}/\text{\AA}^3$ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **15b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2008392).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект FSSF-2020-0017).

Список литературы

- Ohno, S.; Katsuyama, Y.; Toyima, Y.; Izumikama, M.; Takagh, M.; Fujie, M.; Satoh, N.; Shin-Ya, K.; Ohnishi, Y. *Chem. Biochem.* **2015**, *16*, 2385.
- Nawaz, M.; Arayne, M. S.; Sultana, N. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3581.
- Litden, A.; Şafak, C.; Şimşek, R.; Gündüz, M. G. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2011**, *C67*, o80.
- Chunikhin, S. S.; Ershov, O. V.; Ievlev, M. Yu.; Belikov, M. Yu.; Tafeenko, V. A. *Dyes Pigm.* **2018**, *156*, 357.
- Старосила, С. А.; Протопопов, М. В.; Дяченко, И. В.; Баланда, А. О.; Дяченко, В. Д.; Ярмолюк, С. М. *Ukr. Bioorg. Acta* **2013**, *11(2)*, 32.
- (a) Ershov, O. V.; Maksimova, V. N.; Lipin, K. V.; Belikov, M. Yu.; Ievlev, M. Yu.; Tafeenko, V. A.; Nasakin, O. E. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7445. (b) Abdel-Rahman, A. E.; Bakhite, E. A.; Mohamed, O. S.; Thabet, E. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *166*, 149. (c) Gürdere, M. B.; Yilmaz, B.; Budak, Y. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 981.
- (a) Dyachenko, V. D.; Dyachenko, A. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 280. [*Журн. орган. химии* **2007**, *43*, 286.] (b) Dyachenko, V. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 1537. [*Журн. общ. химии* **2005**, *75*, 1612.] (c) Дяченко, В. Д. *Укр. хим. журн.* **2006**, *72(2)*, 116. (d) Dyachenko, V. D.; Karpov, E. N.; Dyakonenko, V. V.; Shishkin, O. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 2032. [*Журн. общ. химии* **2010**, *80*, 1723.] (e) Dyachenko, A. D.; Desenko, S. M.; Dyachenko, V. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 747. [*Химия гетероцикл. соединений* **2002**, 845.]
- Xie, L.-G.; Shaaban, S. S.; Chen, X.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12864.
- Martin, R. E.; Morawitz, F.; Kuratli, C.; Alker, A. M.; Alanine, A. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 47.
- Титце, Л.; Браше, Г.; Герике, К. *Домино-реакции в органическом синтезе*; БИНОМ. Лаборатория знаний: Москва, 2010.
- (a) Dyachenko, I. V.; Dyachenko, V. D.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 442. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, *55*, 442.] (b) Dyachenko, I. V.; Kalashnik, I. N.; Dyachenko, V. D.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1019. [*Журн. орган. химии* **2019**, *55*, 1127.] (c) Dyachenko, I. V.; Dyachenko, V. D.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 215. [*Журн. орган. химии* **2019**, *55*, 266.]
- Battye, T. G.; Kontogiannis, L.; Johnson, O.; Powell, H. R.; Leslie, A. G. W. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2011**, *D67*, 271.
- Evans, P. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2006**, *D62*, 72.
- Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.