

## Многокомпонентный синтез производных никотиновой кислоты

Иван В. Дяченко<sup>1</sup>, Владимир Д. Дяченко<sup>1</sup>, Павел В. Дороватовский<sup>2</sup>,  
Виктор Н. Хрусталеv<sup>3,4</sup>, Валентин Г. Ненайденко<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко,  
ул. Оборонная, 2, Луганск 91000, Украина; e-mail: ivladya87@mail.ru

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

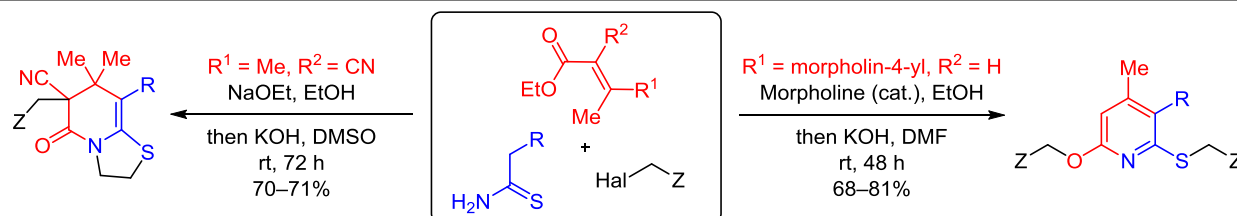
<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: khrustalev-vn@rudn.ru

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

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

Поступило 8.07.2020

Принято 26.08.2020



R = CN, COOEt, PhNHCO; Hal = Cl, Br, I; Z = Alkyl, Aryl

Разработан синтез ранее неизвестных нитрилов, эфиров и амида 2-алкилсульфанил-6-алкокси-4-метил(4,4-диметил)никотиновой кислоты. Строение ряда полученных производных доказано методом рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** 2-алкилсульфанил-6-алкокси-4-метил(4,4-диметил)никотиновая кислота, СН-кислоты, тиазоло[3,2-*a*]пиридины, алкилирование, многокомпонентный синтез, реакция Михаэля, рентгеноструктурный анализ.

Среди производных 2-оксо(тио)никотинитрила обнаружены красители,<sup>1</sup> стимуляторы роста всходов подсолнечника,<sup>2</sup> антидоты к гербициду 2,4-В,<sup>3</sup> соединения, обладающие бактерицидной и фунгицидной активностью,<sup>4</sup> а также соединения, ингибирующие ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразы при лечении болезни Альцгеймера.<sup>5</sup> Основные методы синтеза 2-оксо(тио)никотинитрилов состоят в конденсации 1,3-дикарбонильных соединений<sup>6</sup> или их енаминов<sup>7</sup> с азотсодержащими СН-кислотами.

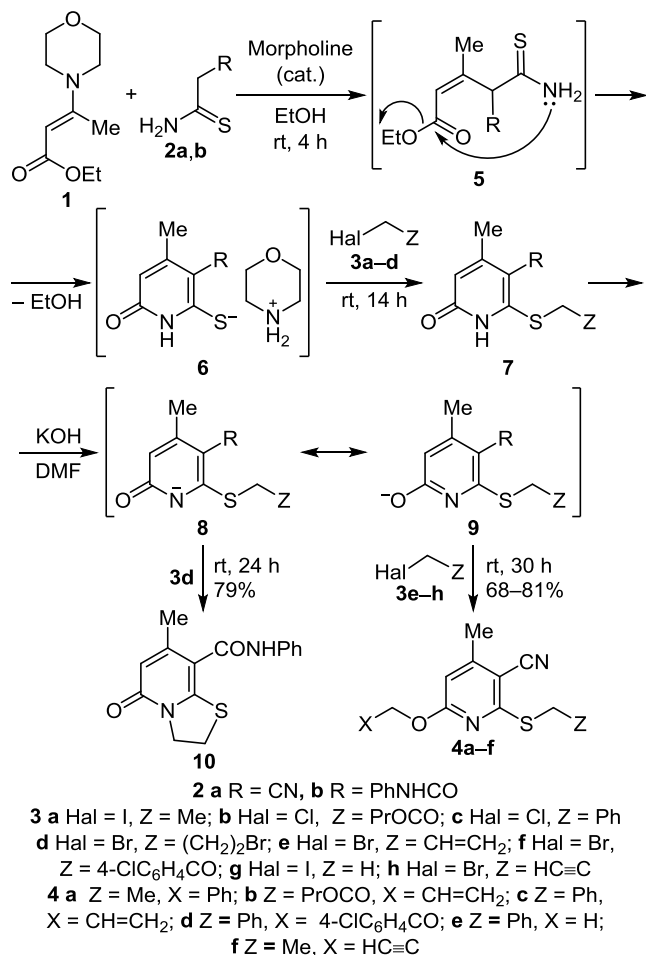
Учитывая высокую практическую значимость данного класса гетероциклических соединений и продолжая исследования по многокомпонентным конденсациям,<sup>8</sup> нами изучено новое взаимодействие β-(морфолин-4-ил)этилкротоната (**1**) с цианотиоацетидами **2a,b**, морфолином и алкилирующими агентами **3a-h**.

Конденсация протекает в EtOH при 20 °С с образованием 2-алкилсульфанил-6-алкокси-4-метилникотино-

нитрилов **4a-f** (схема 1). Полагаем, что первой стадией реакции является сопряженное присоединение β-(морфолин-4-ил)этилкротоната (**1**) к активированной двойной связи субстрата **2a,b**. В ходе реакции происходит элиминирование молекулы морфолина с образованием промежуточного аддукта **5**, который в результате внутримолекулярной гетероциклизации образует морфолиновую соль пиридинтиолатата **6**.<sup>9</sup>

Далее соль **6** региоселективно алкилируется алкилгалогенидами **3a-d** с образованием тиоэфиров **7**, обработка которых КОН в растворе ДМФА генерирует анионы **8**, представленные в виде резонансных форм **8** и **9**. Подтверждением данного факта является образование соединения **10** в случае использования в качестве алкилирующего агента 1,2-дибромэтана (**3d**). В результате повторного алкилирования в ходе данной конденсации с использованием соединений **3e-h** происходит образование ожидаемых производных 4-метилникоти-

## Схема 1



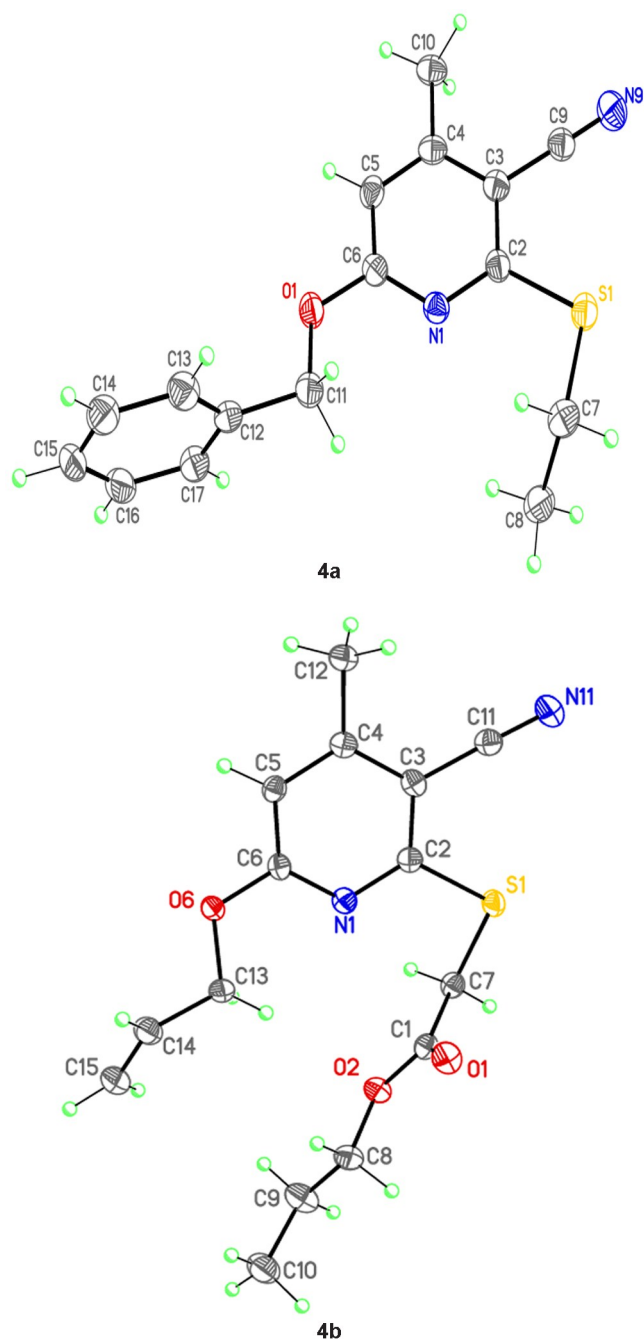
новой кислоты **4a–f**, строение которых согласуется с данными спектральных исследований.

Ранее мы сообщали, что алкилирование морфолина 4-метил-6-оксо-3-циано-1,6-дигидропиридин-2-тиолата двукратным избытком бензилхлорида<sup>10</sup> или фенацилбромидом<sup>11</sup> в ДМФА протекает по атомам S и N.

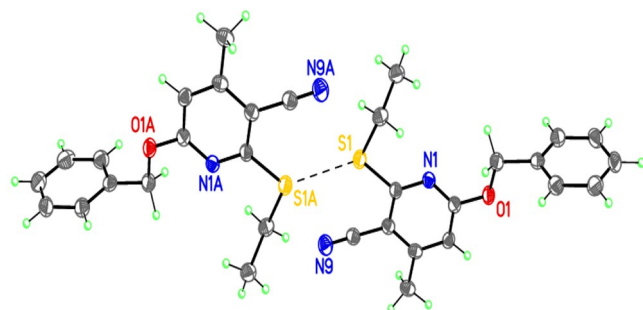
С целью однозначного установления направления алкилирования замещенных пиридинов, содержащих несколько нуклеофильных центров – O, S, N, строение соединений **4a,b** было доказано методом РСА (рис. 1). Важно отметить, что 2-алкилсульфанил- и 6-алкокси-заместители в соединениях **4a,b** находятся в клещевидной взаимной конформации, которая, по-видимому, определяется стерическими предпочтениями в твердой фазе. Кроме того, сложноэфирный фрагмент в соединении **4b** имеет наиболее энергетически выгодное линейное строение.

В кристалле соединения **4a** молекулы образуют димеры за счет невалентных взаимодействий атомов S⋯S с расстоянием 3.4705(9) Å (рис. 2). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *a* и расположены на расстоянии взаимодействия вандерваальсовых сил.

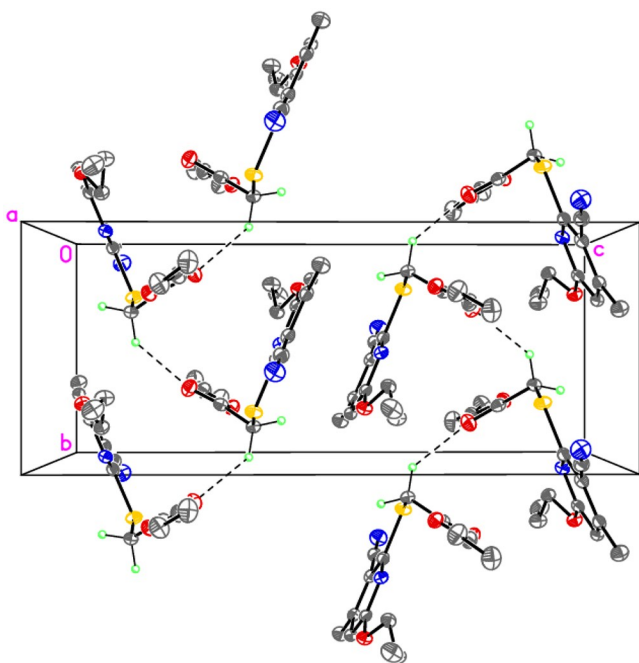
Соединение **4b** в кристалле образует зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографической оси *b* посредством межмолекулярных водородных связей C–H⋯O (табл. 1, рис. 3).



**Рисунок 1.** Молекулярные структуры соединений **4a,b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.



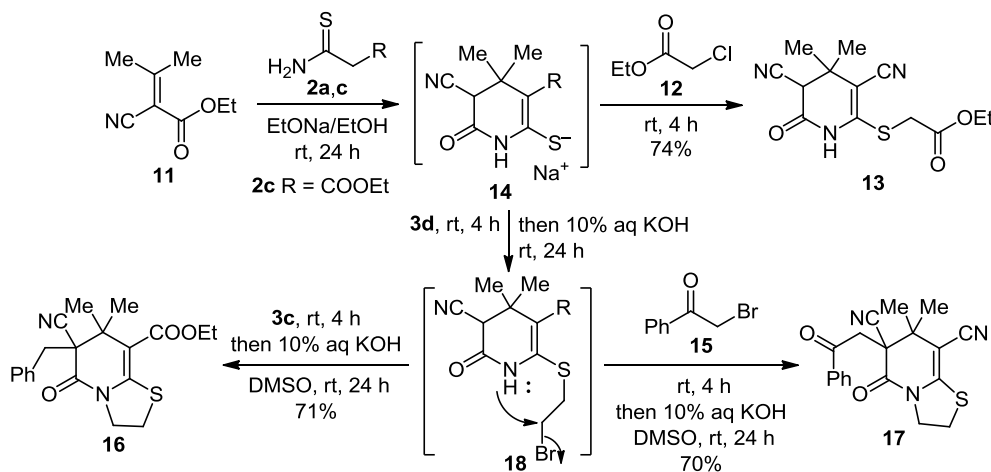
**Рисунок 2.** Димер соединения **4a** в кристалле. Пунктиром показано межмолекулярное взаимодействие атомов S⋯S.



**Рисунок 3.** Зигзагообразные цепочки соединения **4b** в кристалле. Пунктиром показаны межмолекулярные водородные связи.

Введение в многокомпонентную конденсацию производного цианометилбутена **11**, цианотиоацетамида (**2a**), этилового эфира монохлоруксусной кислоты (**12**) и NaOEt при 20 °C в EtOH приводит к образованию этил-2-[(4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)сульфанил]ацетата **13**. Вероятный путь протекания реакции состоит в следующем: первоначально реализуется присоединение по Михаэлю образованного аниона СН-кислоты **2a** к активированной двойной связи цианометилбутена **11** с образованием соответствующей соли **14**. Затем осуществляется алкилирование соли **1** по атому S с образованием сульфида **13**. Применение в данной конденсации СН-кислот **2a, c**, а в качестве алкилирующих агентов 1,2-дибромэтана (**3d**) и бензилхлорида (**3c**) или 2-бром-ацетофенона (**15**) приводит к образованию продуктов конденсации **16** и **17**. Предполагаем, что в ходе протекания реакции в качестве интермедиата образуется тиоэфир тетрагидропиридина **18** (схема 2).

**Схема 2**



**Таблица 1.** Водородные связи и их характеристики (длины связей и углы) в соединениях **4b**, **13** и **17**

D–H···A	$d(D-H)$ , Å	$d(H\cdots A)$ , Å	$d(D\cdots A)$ , Å	Угол DHA, град.
Соединение <b>4b</b>				
C(7)–H(7B)···O(1)*	0.99	2.38	3.174(2)	137
Соединение <b>13</b>				
N(1)–H(1)···O(6)**	0.94(3)	1.91(3)	2.840(3)	177(2)
C(7)–H(7A)···O(1)***	0.99	2.38	3.361(2)	169
C7–H(7B)···O(6)**	0.99	2.37	3.324(3)	161
Соединение <b>17</b>				
C(3)–H(3A)···O(5)* <sup>4</sup>	0.99	2.44	3.356(2)	153

\* Операции симметрии:  $-x + 1, y + 1/2, -z + 1/2$ .

\*\* Операции симметрии:  $-x, -y + 1, -z + 2$ .

\*\*\* Операции симметрии:  $-x + 1, -y, -z + 2$ .

\*<sup>4</sup> Операции симметрии:  $-x + 2, -y + 2, -z + 1$ .

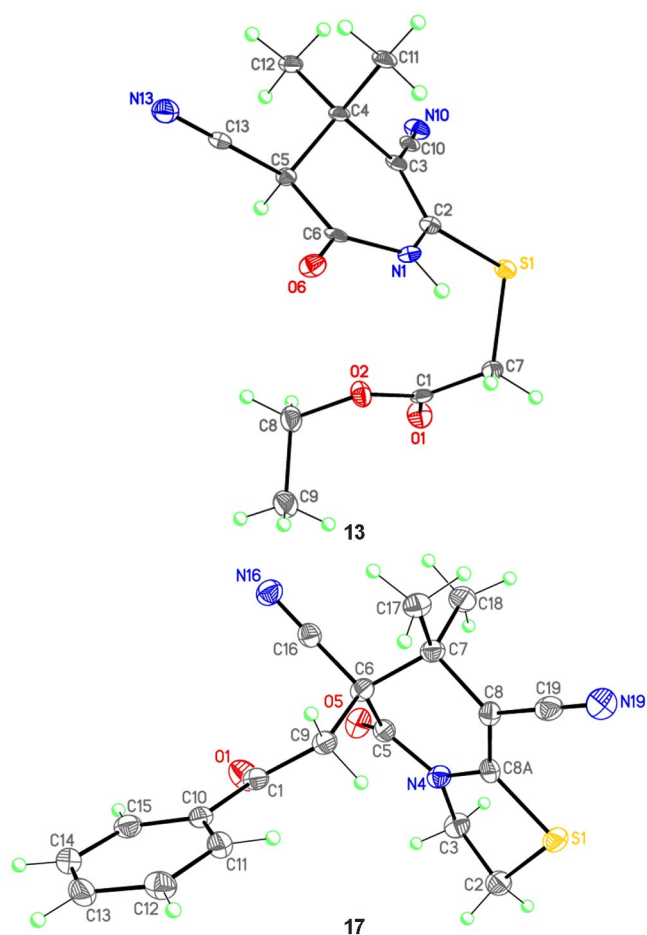
Отметим, что второе алкилирование осуществляется по атому С-6 тиазолопиридинового цикла, а не по атому О карбонильного фрагмента молекулы. Очевидно, это связано с отсутствием возможности енолизации и ароматизации пиридинового цикла.

Спектральные данные подтверждают строение синтезированных соединений **4a–f**, **10**, **13**, **16** и **17**. Особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **13** и **16** является расщепление сигналов протонов метиленовых фрагментов SCH<sub>2</sub> и PhCH<sub>2</sub> на два дублета, что указывает на отсутствие свободного вращения этих групп и как следствие – неэквивалентность указанных протонов.

Данные РСА монокристаллов **13** и **17** окончательно подтверждают структуры полученных соединений в ходе многокомпонентной конденсации (рис. 4).

Стоит отметить, что молекула **13** принимает пространственное расположение, в котором тиоацетатный фрагмент находится практически над тетрагидропиридиновым циклом. Тетрагидропиридиновый цикл имеет конформацию искаженная "софа" с выходом атома углерода С(4) из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (среднеквадратичное отклонение равно 0.082 Å).

В бицикле **17** тиазольный цикл имеет конформацию "конверт" с выходом атома углерода С(2) из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (средне-



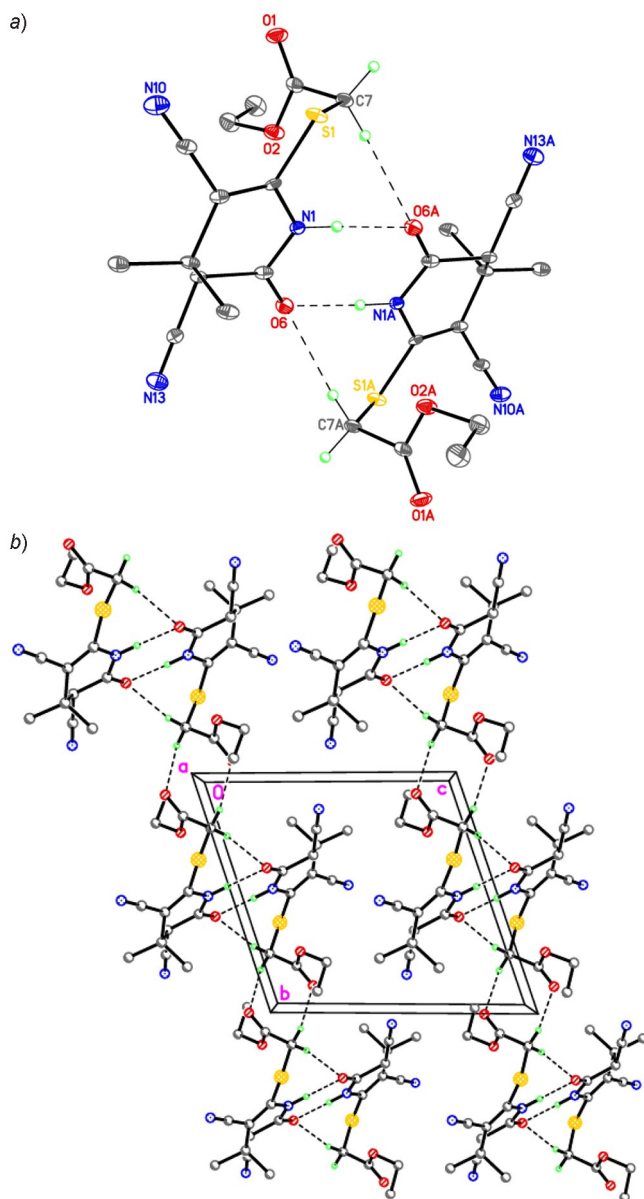
**Рисунок 4.** Молекулярные структуры соединений **13** и **17** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

квадратичное отклонение равно 0.044 Å), а шестичленный тетрагидропиридиновый цикл – конформацию "софа" с выходом атома углерода C(6) из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (среднеквадратичное отклонение равно 0.032 Å). Стоит отметить, что объемистый 2-оксо-2-фенилэтильный заместитель занимает стерически менее предпочтительную аксиальную позицию.

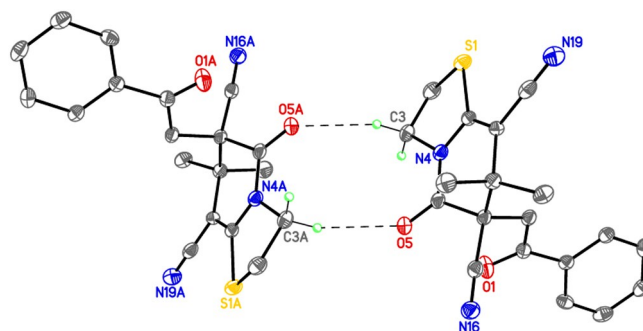
В кристалле молекулы соединения **13** образуют centrosymmetричные димеры благодаря межмолекулярным водородным связям N–H···O и C–H···O (табл. 1, рис. 5a), которые образуют связанные водородными связями ленты вдоль кристаллографической оси *b*, расположенные на расстоянии взаимодействия ван-дер-ваальсовых сил (рис. 5b).

Молекулы **17** в кристалле образуют centrosymmetричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей C–H···O (табл. 1, рис. 6). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *a* и расположены на расстоянии ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Таким образом, в результате многокомпонентной конденсации β-(морфолин-4-ил)этилкротоната или изопропилиденцианукусного эфира, СН-кислот с тиоамидной группой, алкилирующих производных и морфолина или этилата натрия синтезированы новые



**Рисунок 5.** а) Centrosymmetричные связанные водородными связями димеры соединения **13** в кристалле. Пунктирами показаны межмолекулярные водородные связи N–H···O и C–H···O. б) Связанные водородными связями ленты соединения **13** в кристалле. Пунктирами показаны межмолекулярные водородные связи N–H···O и C–H···O.



**Рисунок 6.** Centrosymmetричные связанные водородными связями димеры соединения **17** в кристалле. Пунктирами показаны межмолекулярные водородные связи C–H···O.

производные 2-алкилсульфанил-6-алкокси-4-метил(4,4-диметил)никотинонитрилов, а также эфиров и амида никотиновой кислоты.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе ИКС-40 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 39.5 для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Orbitrap Elite, растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении, напряжение 3.5 кВ, температура капилляра 275 °С. Масс-спектр зарегистрированы в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Масс-спектры для соединений **4c–f** зарегистрированы на спектрометре Agilent 1100 с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (с вводом образца в матрице AcOH, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN-analyzer. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент  $\text{Me}_2\text{CO}$ –гексан, 3:5, проявление в парах иода и УФ свете.

**Синтез 2-алкилсульфанил-6-алкокси-4-метилникотинонитрилов 4a–f** (общая методика). К смеси, содержащей 2.0 г (10 ммоль)  $\beta$ -(морфолин-4-ил)этилкротоната (**1**) и 1.0 г (10 ммоль) циантоацетамида **2a** в 30 мл абсолютного EtOH, добавляют 3 капли морфолина при 20 °С и перемешивают в течение 4 ч. Затем добавляют 10 ммоль алкилирующего агента **3a–d**, перемешивают в течение 14 ч и последовательно добавляют 30 мл ДМФА, 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и 10 ммоль алкилгалогенида **3e–h**. Перемешивают в течение 30 ч и разбавляют реакционную смесь равным объемом  $\text{H}_2\text{O}$ . Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH и гексаном.

**6-Бензилокси-4-метил-2-(этилсульфанил)никотинонитрил (4a)**. Выход 2.2 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 78–80 °С (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2218 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (3H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.14 (2H, к,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 5.43 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 6.66 (1H, с, H-5 Py); 7.21–7.48 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.1; 20.1; 24.6; 68.3; 100.1; 107.4; 115.8; 128.0 (2C); 128.4; 128.9 (2C); 137.0; 155.0; 162.4; 164.2. Найдено,  $m/z$ : 285.1056  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 285.0983. Найдено, %: С 67.46; Н 5.55; N 9.73.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.58; Н 5.67; N 9.85.

**Пропил-2-[(6-аллилокси-4-метил-3-циано-пиридин-2-ил)сульфанил]ацетат (4b)**. Выход 2.1 г (68%), бесцветные пластинчатые кристаллы, т. пл. 68–70 °С (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2215 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1707 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.78 (3H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.42–1.61 (2H, м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.98 (2H, т,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4.10 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 4.79 (2H, д,  $J = 11.7$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ); 5.24 (1H, д,  $J_{\text{винс}} = 11.7$ ,  $\text{CH}_2=$ ); 5.33 (1H, д,  $J_{\text{транс}} = 17.2$ ,  $\text{CH}_2=$ ); 5.89–6.14 (1H, м, =CH); 6.64

(1H, с, H-5 Py). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 10.5; 20.0; 21.8; 32.6; 67.1; 67.5; 99.5; 107.7; 115.6; 118.7; 133.3; 155.1; 161.2; 164.1; 169.0. Найдено,  $m/z$ : 307.1111  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 307.1038. Найдено, %: С 58.74; Н 5.84; N 9.03.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.80; Н 5.92; N 9.14.

**6-Аллилокси-2-бензилсульфанил-4-метилникотинонитрил (4c)**. Выход 2.3 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 66–68 °С (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.50 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 4.87 (2H, д,  $J = 5.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 5.22 (1H, д,  $J_{\text{винс}} = 10.5$ ,  $\text{CH}_2=$ ); 5.34 (1H, д,  $J_{\text{транс}} = 17.5$ ,  $\text{CH}_2=$ ); 5.81–6.15 (1H, м, =CH); 6.60 (1H, с, H-5 Py); 7.23 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ph); 7.30 (2H, т,  $J = 7.5$ , H Ph); 7.39 (2H, т,  $J = 7.5$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.3; 33.9; 66.8; 99.3; 106.4; 115.1; 117.6; 126.8; 127.3 (2C); 127.9 (2C); 132.5; 137.1; 154.0; 158.2; 163.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 297  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 68.75; Н 5.39; N 9.33.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 68.85; Н 5.49; N 9.45.

**2-Бензилсульфанил-4-метил-6-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]никотинонитрил (4d)**. Выход 3.3 г (81%), бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 101–103 °С (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2217 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1702 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.40 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.14 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 5.83 (2H, с,  $\text{OCH}_2$ ); 6.82 (1H, с, H-5 Py); 7.11–7.23 (5H, м, H Ph); 7.57 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.97 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.2; 33.9; 69.0; 100.3; 107.8; 115.5; 127.5; 128.7 (2C); 128.8 (2C); 129.5 (2C); 130.2 (2C); 133.1; 137.0; 139.3; 155.5; 161.5; 163.7; 193.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 64.24; Н 4.08; N 6.79.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 64.62; Н 4.19; N 6.85.

**2-Бензилсульфанил-4-метил-6-метоксиникотинонитрил (4e)**. Выход 2.0 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–116 °С (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2219 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.94 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.54 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.61 (1H, с, H-5 Py); 7.25 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ph); 7.31 (2H, т,  $J = 7.5$ , H Ph); 7.41 (2H, д,  $J = 7.0$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.1; 34.0; 54.8; 99.7; 107.5; 115.8; 127.8; 129.0 (2C); 129.2 (2C); 137.9; 154.9; 161.9; 164.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 66.55; Н 5.14; N 10.27.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 66.64; Н 5.22; N 10.36.

**4-Метил-6-(проп-2-ин-1-илокси)-2-(этилсульфанил)никотинонитрил (4f)**. Выход 1.8 г (76%), бесцветный порошок, т. пл. 75–77 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 ( $\text{C}=\text{H}$ ), 2256 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 2218 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 (3H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.21 (2H, к,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3.52 (1H, с,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ); 5.02 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.62 (1H, с, H-5 Py). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.3; 20.1; 24.8; 54.5; 78.2; 79.3; 100.5; 107.2; 115.6; 155.2; 162.4; 163.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 233  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 61.96; Н 5.14; N 11.92.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.04; Н 5.21; N 12.06.

**7-Метил-5-оксо-N-фенил-3,5-дигидро-2H-тиазоло-[3,2-а]пиридин-8-карбоксамид (10)**. К смеси, содержащей 2.0 г (10 ммоль)  $\beta$ -(морфолин-4-ил)этилкротоната (**1**), 1.94 г (10 ммоль) циантоацетамида **2b**, 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана (**3d**) в 30 мл абсолютного EtOH, добавляют 3 капли морфолина при 20 °С и перемешивают в течение 30 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 30 мл ДМФА, 5.6 мл (10 ммоль) 10%

водного раствора КОН. Через 24 ч реакционную смесь разбавляют равным объемом H<sub>2</sub>O, отфильтровывают образовавшийся осадок и последовательно промывают 20 мл H<sub>2</sub>O, EtOH и гексана. Выход 2.3 г (79%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 268–270 °С (AcOH), сублимируют в ромбические кристаллы. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1664 (CO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.43 (2H, т, *J* = 6.4, SCH<sub>2</sub>); 4.31 (2H, т, *J* = 6.4, NCH<sub>2</sub>); 6.02 (1H, с, H-5 Py); 7.11 (1H, т, *J* = 7.6, H Ph); 7.30 (2H, т, *J* = 7.6, H Ph); 7.60 (2H, д, *J* = 7.6, H Ph); 10.18 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 20.0; 28.6; 51.1; 112.6; 114.4; 120.0 (2C); 124.2; 129.2 (2C); 139.2; 149.4; 150.4; 160.4; 164.6. Найдено, *m/z*: 287.0851 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, *m/z*: 287.0849. Найдено, %: C 62.86; H 4.88; N 9.69. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 62.92; H 4.93; N 9.78.

**Этил-2-[(4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)сульфанил]ацетат (13).** К раствору 1.53 г (10 ммоль) цианометилбутена **11** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида (**2a**) в 15 мл абсолютного EtOH при перемешивании добавляют 0.23 г (10 ммоль) Na в растворе 10 мл абсолютного EtOH, перемешивают в течение 15 мин и оставляют на 24 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 1.1 мл (10 ммоль) этилхлорацетата (**12**), перемешивают в течение 4 ч и разбавляют равным объемом H<sub>2</sub>O. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 20 мл H<sub>2</sub>O, EtOH и гексана. Выход 2.2 г (74%), бесцветные пластинчатые кристаллы, т. пл. 133–135 °С (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 2202 (C≡N), 1708 (C=O), 1666 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.11 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.17 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.90 (1H, д, <sup>2</sup>*J* = 15.7, SCH<sub>2</sub>); 3.95 (1H, д, <sup>2</sup>*J* = 15.7, SCH<sub>2</sub>); 4.09 (2H, к, *J* = 7.1, OCH<sub>2</sub>); 4.53 (1H, с, H-5 Py); 11.22 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.4; 22.3; 29.7; 32.8; 36.6; 46.5; 61.9; 100.0; 115.1; 116.2; 145.2; 162.9; 168.3. Найдено, *m/z*: 292.0761 [M-]. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, *m/z*: 292.0834. Найдено, %: C 53.16; H 5.06; N 14.22. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 53.23; H 5.15; N 14.32.

**Получение тетрагидро-2H-гиазоло[3,2-а]пиридинов 16 и 17 (общая методика).** К раствору 1.53 г (10 ммоль) цианометилбутена **11** и 1.00 г (10 ммоль) цианотиоацетамида (**2a**) или 1.5 г (10 ммоль) этил-3-амино-3-тиоксопропаноата (**2c**) в 15 мл абсолютного EtOH при перемешивании добавляют 0.23 г (10 ммоль) Na в растворе 10 мл абсолютного EtOH, перемешивают 15 мин и оставляют на 24 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана (**3d**), перемешивают в течение 4 ч, добавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, перемешивают в течение 15 мин и оставляют. Через 24 ч смесь разбавляют равным объемом H<sub>2</sub>O и отфильтровывают образовавшийся осадок, который растворяют в 20 мл ДМСО, последовательно добавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и 1.15 мл (10 ммоль) бензилхлорида (**3e**) или 1.99 г (10 ммоль) 2-бромацетофенона (**15**). Смесь перемешивают в течение 2 ч и оставляют на 24 ч, после чего разбавляют равным объемом H<sub>2</sub>O и отфильтровывают образовавшийся осадок. Полученный осадок промывают 20 мл H<sub>2</sub>O, EtOH и гексана.

**Этил-6-бензил-7,7-диметил-5-оксо-6-циано-3,5,6,7-тетрагидро-2H-гиазоло[3,2-а]пиридин-8-карбоксилат**

**(16).** Выход 2.5 г (71%), бесцветный порошок, т. пл. 150–152 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2244 (C≡N), 1707 (C=O), 1666 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.54 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.94 (1H, д, <sup>2</sup>*J* = 13.8, CH<sub>2</sub>Ph); 3.15 (1H, д, <sup>2</sup>*J* = 13.8, CH<sub>2</sub>Ph); 3.17–3.28 (2H, м, SCH<sub>2</sub>); 3.73–3.86 (1H, м, NCH<sub>2</sub>); 3.98–4.13 (1H, м, NCH<sub>2</sub>); 4.16 (2H, к, *J* = 7.1, OCH<sub>2</sub>); 7.06 (2H, д, *J* = 6.9, H Ph); 7.19–7.32 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 17.4; 22.6; 25.1; 27.9; 36.9; 42.1; 49.0; 60.5; 60.8; 105.1; 117.9; 128.0; 128.8 (2C); 130.2 (2C); 134.8; 151.4; 162.1; 166.2. Найдено, *m/z*: 371.1432 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, *m/z*: 371.1424. Найдено, %: C 64.76; H 5.86; N 7.49. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 64.85; H 5.99; N 7.56.

**7,7-Диметил-5-оксо-6-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,5,6,7-тетрагидро-2H-гиазоло[3,2-а]пиридин-6,8-дикарбонитрил (17).** Выход 2.5 г (70%), бесцветные призмы, т. пл. 166–168 °С (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2248 (C≡N), 1707, 1668 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.34 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.25–3.48 (2H, м, CH<sub>2</sub>S); 3.59 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 3.82–3.94 (1H, м, CH<sub>2</sub>N); 4.11–4.23 (1H, м, CH<sub>2</sub>N); 7.52 (2H, т, *J* = 7.0, H Ph); 7.67 (1H, т, *J* = 7.0, H Ph); 7.98 (2H, д, *J* = 7.0, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 22.3; 24.0; 29.1; 32.5; 42.0; 50.8; 51.7; 86.5; 117.0; 117.3; 128.8 (2C); 129.1 (2C); 134.1; 136.6; 154.2; 161.3; 195.5. Найдено, *m/z*: 352.1115 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, *m/z*: 352.1114.

**Рентгеноструктурное исследование соединений 4a, b, 13 и 17** выполнено на синхротронной станции "БЕЛОК" Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (температура 100.0(2) K,  $\lambda$  0.96990 Å,  $\phi$ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4.<sup>12</sup> Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala.<sup>13</sup> Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.<sup>14</sup>

**Соединение 4a.** Пластинчатые бесцветные кристаллы (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, *M* 284.37) триклинные, пространственная группа *P*1; *a* 7.1700(11), *b* 8.3464(12), *c* 12.2736(19) Å;  $\alpha$  88.844(10),  $\beta$  84.381(11),  $\gamma$  84.474(12)°; *V* 727.53(19) Å<sup>3</sup>; *Z* 2;  $d_{\text{выч}}$  1.298 г/см<sup>3</sup>; *F*(000) 300;  $\mu$  0.506 мм<sup>-1</sup>. Всего собрано 9830 отражений (2876 независимых отражений, *R*<sub>int</sub> 0.079,  $2\theta$  76.80°). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по *F*<sup>2</sup> 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*<sub>изо</sub>(H) = 1.5*U*<sub>эвб</sub>(C) для групп CH<sub>3</sub> и *U*<sub>изо</sub>(H) = 1.2*U*<sub>эвб</sub>(C) для остальных групп). Окончательные факторы расходимости *R*<sub>1</sub> 0.062 для 2409 независимых отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) и *wR*<sub>2</sub> 0.125 для всех независимых отражений, *S* 1.068. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.35 и -0.47 е/Å<sup>3</sup> соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **4a** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2013812).

**Соединение 4b.** Пластинчатые бесцветные кристаллы ( $C_{15}H_{18}N_2O_3S$ ,  $M$  306.37) моноклинные, пространственная группа  $P2_1/c$ ;  $a$  12.1141(14),  $b$  7.3360(9),  $c$  17.9322(19) Å;  $\beta$  91.166(14)°;  $V$  1593.3(3) Å<sup>3</sup>;  $Z$  4;  $d_{\text{выч}}$  1.277 г/см<sup>3</sup>;  $F(000)$  648;  $\mu$  0.494 мм<sup>-1</sup>. Всего собрано 20726 отражений (2977 независимых отражений,  $R_{\text{int}}$  0.054,  $2\theta$  76.90°). 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 ( $U_{\text{изо}}(H) = 1.5U_{\text{экр}}(C)$  для групп  $CH_3$  и  $U_{\text{изо}}(H) = 1.2U_{\text{экр}}(C)$  для остальных групп). Окончательные факторы расходимости  $R_1$  0.045 для 2511 независимых отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  и  $wR_2$  0.119 для всех независимых отражений,  $S$  1.098. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.33 и  $-0.44$  е/Å<sup>3</sup> соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **4b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2013813).

**Соединение 13.** Пластинчатые бесцветные кристаллы ( $C_{13}H_{15}N_3O_3S$ ,  $M$  293.34) триклинные, пространственная группа  $P\bar{1}$ ;  $a$  6.9299(11),  $b$  10.1301(15),  $c$  10.6602(16) Å;  $\alpha$  71.220(11),  $\beta$  84.130(12),  $\gamma$  86.331(12)°;  $V$  704.41(19) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $d_{\text{выч}}$  1.383 г/см<sup>3</sup>;  $F(000)$  308;  $\mu$  0.557 мм<sup>-1</sup>. Всего собрано 5935 отражений (2346 независимых отражений,  $R_{\text{int}}$  0.065,  $2\theta$  76.84°). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом водорода аминогруппы локализован объективно в разностных фурье-синтезах и включен в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ( $U_{\text{изо}}(H) = 1.2U_{\text{экр}}(N)$ ). Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ( $U_{\text{изо}}(H) = 1.5U_{\text{экр}}(C)$  для групп  $CH_3$  и  $U_{\text{изо}}(H) = 1.2U_{\text{экр}}(C)$  для остальных групп). Окончательные факторы расходимости  $R_1$  0.053 для 1873 независимых отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  и  $wR_2$  0.157 для всех независимых отражений,  $S$  1.099. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.44 и  $-0.54$  е/Å<sup>3</sup> соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **13** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2013814).

**Соединение 17.** Призматические бесцветные кристаллы ( $C_{19}H_{17}N_3O_2S$ ,  $M$  351.42) триклинные, пространственная группа  $P\bar{1}$ ;  $a$  8.2999(12),  $b$  10.3501(15),  $c$  10.9502(16) Å;  $\alpha$  107.470(11),  $\beta$  95.711(11),  $\gamma$  98.639(12)°;  $V$  876.6(2) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $d_{\text{выч}}$  1.331 г/см<sup>3</sup>;  $F(000)$  368;  $\mu$  0.463 мм<sup>-1</sup>. Всего собрано 12885 отражений (3011 независимых отражений,  $R_{\text{int}}$  0.048,  $2\theta$  76.80°). 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 ( $U_{\text{изо}}(H) = 1.5U_{\text{экр}}(C)$  для групп  $CH_3$  и  $U_{\text{изо}}(H) = 1.2U_{\text{экр}}(C)$  для остальных групп). Окончательные факторы расходимости  $R_1$  0.041 для 2672 независимых отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  и  $wR_2$  0.111 для всех независимых отражений,  $S$  1.018. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.30 и  $-0.33$  е/Å<sup>3</sup> соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **17** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2013815).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)).

### Список литературы

- (a) Clément, A.; Arquint, A.; Lauk, U. US Patent 7169909 B2. [*РЖХим.* 2007, 07.20-19Н.213П.] (b) Egli, R. US Patent 7125966 B2. [*РЖХим.* 2007, 07.18-19Н.166П.] (c) Carlini, R.; Duff, J. M.; Robinson, S. G.; Liebermann, G.; Gaynor, R. E.; Pereira, T.; Banning, J. H.; Mayo, J. D. US Patent 6576747 B1. [*РЖХим.* 2004, 04.02-19Н.144П.]
- Buryi, D. S.; Dotsenko, V. V.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Krivokolysko, S. G.; Dyadyuchenko, L. V. *Russ. J. Gen. Chem.* 2019, 89, 1575. [*Журн. общ. химии* 2019, 89, 1182.]
- Дмитриева, И. Г.; Дядюченко, Л. В.; Стрелков, В. Д.; Конюшкин, Л. Д.; Кайгородова, Е. А. Патент РФ 2300527. [*РЖХим.* 2007, 07.19-19О.359П.]
- Elkholy, Y. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002, 38, 1342. [*Химия гетероцикл. соединений* 2002, 1525.]
- Darvesh, S.; Magee, D.; Valenta, Z.; Martin, E. US Patent 6436972 B1. [*РЖХим.* 2002, 03.07-19О.87П.]
- (a) Semichenko, E. S.; Vasilenko, F. N.; Tovbis, M. S.; Belyaev, E. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* 2005, 41, 313. [*Журн. орган. химии* 2005, 41, 319.] (b) Boominathan, M.; Nagaraj, M.; Muthusubramanian, S.; Krishnakumar, R. V. *Tetrahedron* 2011, 67, 6057. (c) Zink, M.; Lanig, H.; Troschütz, R. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 1079.
- Дяченко, В. Д.; Дяченко, А. Д. *Укр. хим. журн.* 2008, 74(9), 59.
- (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, V. D.; Chernega, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005, 41, 890. [*Химия гетероцикл. соединений* 2005, 1053.] (c) Kalashnik, I. N.; Dyachenko, V. D. *Russ. J. Gen. Chem.* 2020, 90, 357. [*Журн. общ. химии* 2020, 90, 371.] (d) Dyachenko, I. V.; Dyachenko, V. D. *Russ. J. Gen. Chem.* 2015, 85, 1043. [*Журн. общ. химии* 2015, 85, 745.]
- Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Chigorina, E. A.; Khrustaleva, A. N.; Krivokolysko, S. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2019, 68, 691. [*Изв. АН, Сер. хим.* 2019, 691.]
- Dyachenko, V. D. *Russ. J. Org. Chem.* 2006, 42, 940. [*Журн. орган. химии* 2006, 42, 957.]
- Dyachenko, V. D.; Dyachenko, A. D.; Chernega, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* 2004, 40, 397. [*Журн. орган. химии* 2004, 40, 424.]
- Battye, T. G. 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.