

В. В. Доценко*, **С. Г. Кривоколыско**,
В. В. Половинко^а, **В. П. Литвинов^б**

**О РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА С 2-АЦЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОМ,
2-АЦЕТИЛЦИКЛОПЕНТАНОНОМ
И 2-АЦЕТИЛ-1-(МОРФОЛИН-4-ИЛ)-1-ЦИКЛОАЛКЕНАМИ**

Установлено, что взаимодействие цианотиоацетамида с 2-ацетилциклогексаноном, 2-ацетилциклопентаноном или их енаминами (2-ацетил-1-(морфолин-4-ил)-1-циклоалкенами) вопреки литературным данным носит нерегиоспецифичный характер и приводит к образованию смесей 4-метил-5,6-три(тетра)метилен-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и 6-метил-4,5-три(тетра)метилен-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов с преобладанием последних.

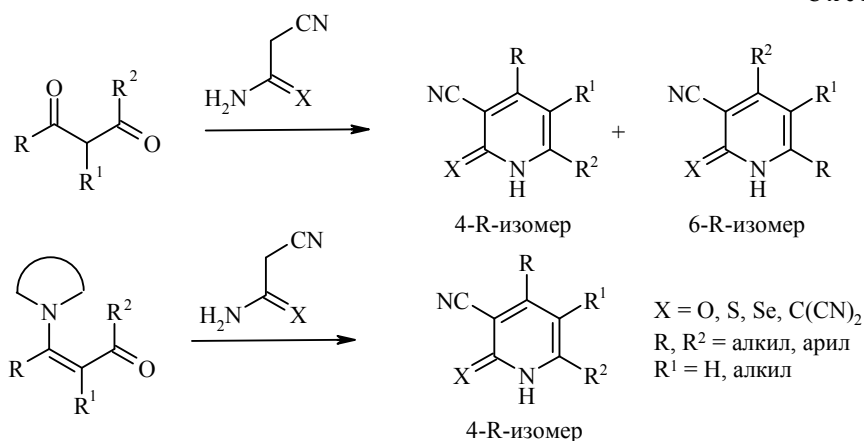
Ключевые слова: 2-ацетилциклогексанон, 2-ацетилциклопентанон, цианотиоацетамид, реакция Гуарески–Торпа, региоселективность.

Одним из наиболее удобных и эффективных способов формирования пиридинового цикла является взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений (β -кетозэфиров, β -кетозальдегидов и 1,3-дикетонов) с циануксусным эфиром и аммиаком (или производными цианоацетамида), известное как реакция Гуарески–Торпа. Данный подход позволяет легко получать обходным путём замещённые производные пиридина в тех случаях, когда прямая функционализация затруднена (см. обзоры [1–3]). В то время как с симметричными 1,3-дикетонами реакция протекает гладко и однозначно, при получении пиридинов по Гуарески–Торпу с использованием несимметричных дикетонов возникает проблема, связанная с возможностью образования изомеров с различными (4 или 6) положениями заместителей в пиридиновом ядре (схема 1).

Как следует из литературных данных [1–3], региоселективность процесса и соотношение 4-*R*- и 6-*R*-изомеров определяются преимущественно строением дикетонного субстрата: известны примеры как низкоселективной циклизации с образованием смесей изомеров, так и региоспецифичных процессов, приводящих к образованию только одного из двух возможных изомеров. Как возможное решение проблемы региоуправляемости была предложена модификация исходного субстрата – так, в большинстве случаев 1,3-дикетоны или β -кетозэфиры можно удачно заменить соответствующими енаминокетонами или енаминоэфирами [1]. В этом случае реакция зачастую протекает с большими выходами, в более мягких условиях и исключительно региоспецифично (схема 1).

Следует особо отметить, что литературные данные указывают на заметно более селективный характер реакции Гуарески–Торпа в случае 2-ацилциклоалканонов в сравнении с ациклическими 1,3-дикетонами. Так, постулируется, что взаимодействие 2-ацилциклопентанонов и гексанонов [4–10], 3-арил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (β -циклокетолов) [11], 2-*RC*(O)-5,5-диметилтетрагидро(тио)пиран-4-онов [12, 13] с цианоацетамидом

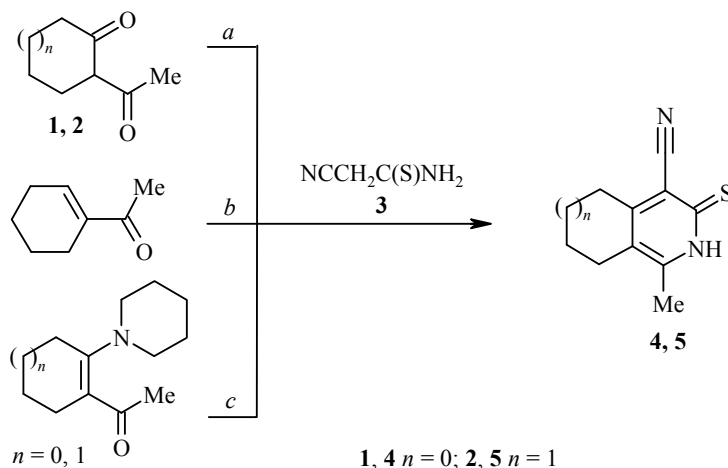
Схема 1



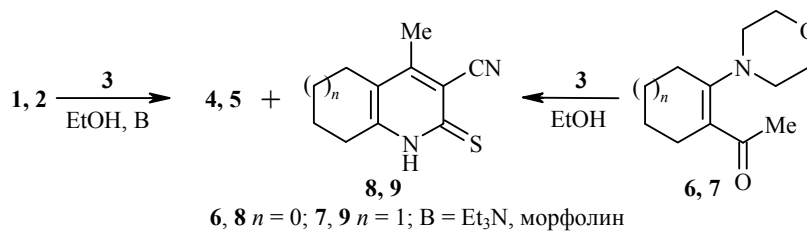
и его S- и Se-содержащими аналогами первоначально протекает как конденсация Кнёвенагеля исключительно по эндоциклической карбонильной группе с последующим замыканием цикла с участием экзоциклической ацильной группы.

Продолжая работы в области химии 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов, мы обратили внимание на реакцию 2-ацетилциклопентанона (**1**) и 2-ацетилциклогексанона (**2**) с тиоацетиамидом (**3**) [4, 5]. Продукты взаимодействия – 1-метил-3-тиоксо-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (**4**) и 1-метил-3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (**5**) являются перспективными для дальнейших трансформаций в полигетероциклические системы. Соединения **4** и **5**, кроме реакции дикетонов **1**, **2** с тиоамидом **3** (способ *a*), были также получены в реакциях тиоамида **3** с 2-ацетилциклогексеном (способ *b*) [4] или 2-ацетил-1-пиперидил-1-циклоалкенами (способ *c*) [4]. Во всех трёх случаях постулировалось образование только одного региоизомера (схема 2).

Схема 2



При воспроизведении экспериментальных процедур из работы [4] нами было установлено, что взаимодействие тиоамида **3** с дикетонами **1** и **2** в присутствии основания (триэтиламина или морфолина), а также конденсация тиоамида **3** с енаминокетонами **6** и **7** не являются региоспецифичными и приводят к образованию смесей изомерных соединений **4+8** и **5+9** соответственно (схема 3).



Факт образования в ходе реакции смесей региоизомеров **4+8** и **5+9** однозначно подтверждается данными ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, а также результатами двумерных ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HMQC экспериментов. В спектре ЯМР ¹H образца, полученного взаимодействием 2-ацетилциклогексанонона (**2**) и тиоамида **3**, помимо сигналов протонов метильной группы и NH изохинолантиона **5** при 2.35 и 13.74 м. д. соответственно, обнаруживаются минорные пики региоизомерного хинолантиона **9** при 2.32 и 13.62 м. д. (соотношение изомеров **5:9** составляет ~3:1, рис. 1, *b*). Спектр ЯМР ¹H продукта взаимодействия 2-ацетилциклопентанонона (**1**) и тиоамида **3** обнаруживает сходную картину – исходя из соотношения интегральных интенсивностей синглетов протонов метильных групп (2.33 и 2.35 м. д.), соотношение изомеров **4** и **8** приближается к 1:1 (рис. 1, *a*). Достаточно неожиданным представляется тот факт, что та же картина наблюдается в спектрах ЯМР ¹H продуктов реакции тиоамида **3** с β-аминокетонами **6** и **7**. В этом случае образование смесей изомеров можно объяснить частичным гидролизом последних соответственно до дикетонов **1** и **2** в условиях реакции, приведённых в работе [4] (96% EtOH, комнатная температура, 3 ч). В спектрах ЯМР ¹³C полученных продуктов также наблюдается удвоение числа сигналов, указывающее на образование изомерных продуктов.

На рис. 2 и 3 представлены результаты ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HMQC экспериментов соответственно для продуктов взаимодействия 2-ацетилциклогексанонона (**2**) с цианотиоацетамидом (**3**). Так, на рис. 2 наблюдаются пики минорного изомера **9**: 2.32/2.32 (CH₃) и 2.69/2.69 м. д. (8-CH₂), а также обнаруживается сложная природа мультиплетов при 1.71, 2.43 и 2.73 м. д. Ещё более информативным оказался эксперимент по гетероядерной корреляции на ядрах ¹H–¹³C через 2–3 связи (метод HMQC с детектированием на протонах) на образце смеси соединений **5** и **9** (рис. 3). Очевидно, что синглет в области 2.32 м. д. относится к метильной группе минорного хинолантиона **9**; для протонов 4-CH₃ обнаруживаются три кросс-пика: 2.32/114.4 (4-CH₃/C-4), 2.32/121.67 (4-CH₃/C-4a) и 2.32/156.5 (4-CH₃/C-3), тогда как для 1-CH₃ мажорного изомера **5**, были обнаружены две корреляции – 2.35/121.89 (1-CH₃/C-8a) и 2.35/152.3 (1-CH₃/C-1).

Была проведена серия экспериментов по изучению взаимодействия тиоамида **3** с 2-ацетилциклогексанононом (**2**). Установлено, что ни выход, ни соотношение изомерных продуктов **5** и **9** в полученной смеси не зависят существенным образом от условий реакции (20 °С или кипячение) и выбора основания–катализатора (триэтиламин, *N*-метилморфолин или морфолин). Так, реакция тиоамида **3** с дикетоном **2** в 96% EtOH в присутствии триэтиламина (20 °С, 3 сут) даёт с суммарным выходом 74% смесь тионов **5** и **9** в соотношении ~5:2 (исходя из соотношения интегральных интенсивностей пиков NH и H₃C протонов), тогда как при десятиминутном кипячении в EtOH

тионы **5** и **9** образуются в соотношении $\sim 7:2$ с суммарным выходом 70%. ИК спектр высокого разрешения смеси соединений **5** и **9** оказался неинформативным для выявления факта образования смеси региоизомеров ввиду полного наложения полос поглощения. Например, вместо ожидаемых двух близкорасположенных полос поглощения валентных колебаний сопряжённых нитрильных групп каждого из изомеров **5** и **9** в спектре обнаруживается одна общая полоса поглощения при 2218 см^{-1} .

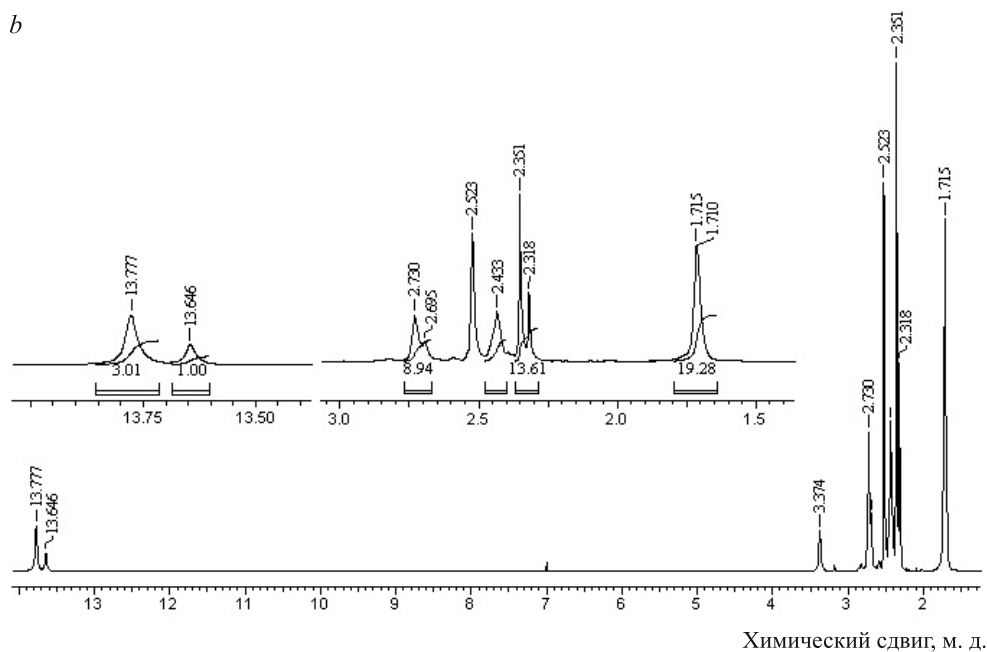
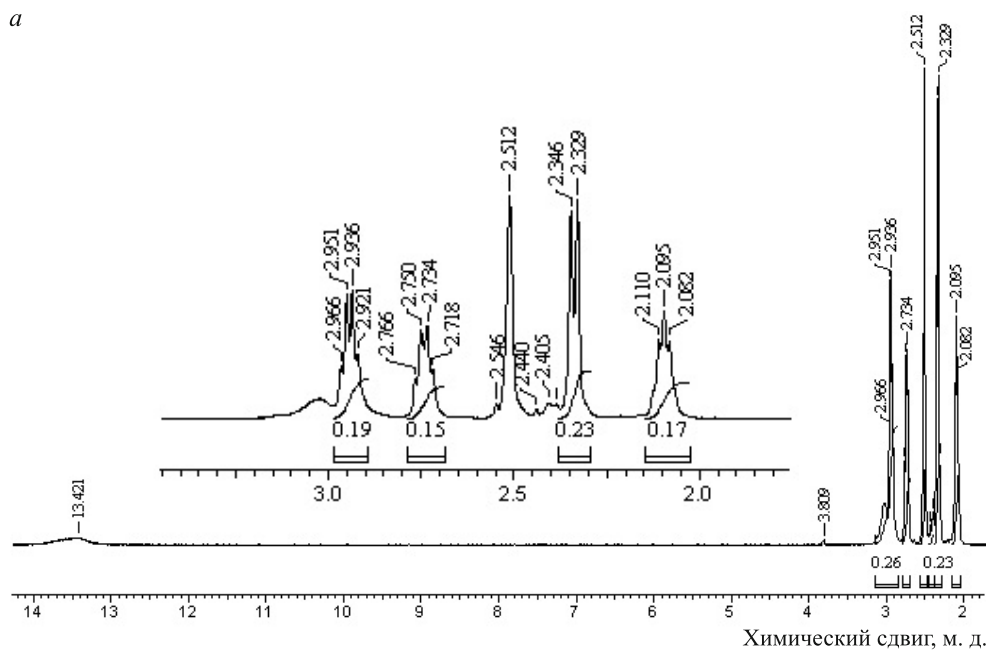
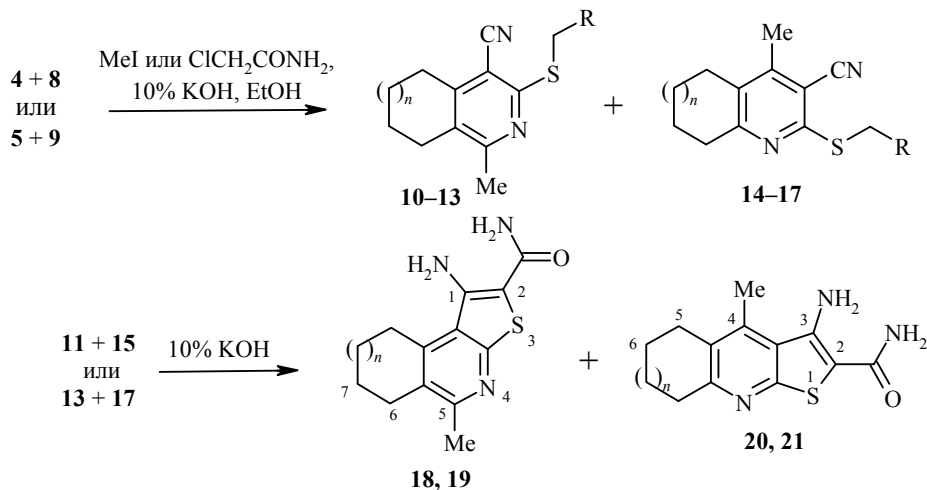


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H смесей региоизомерных соединений **4+8 a** и **5+9 b**

Смеси тионов **4+8** и **5+9** были проалкилированы иодистым метилом и α -хлорацетамидом, при этом во всех случаях образуются однородные по результатам ТСХ продукты, которые тем не менее согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии представляют собой смеси изомерных продуктов **10+14**, **11+15**, **12+16**, **13+17** (схема 4). Все попытки разделить данные смеси на индивидуальные компоненты колоночной хроматографией или кристаллизацией оказались безуспешными. Смеси соединений **11+15** и **13+17** при обработке 10% KOH циклизуются по Торпу–Циглеру и превращаются в смеси изомерных тиено-[2,3-*b*]пиридинов **18+20** и **19+21**.

Схема 4



10, 12, 14, 16 R = H; **11, 13, 15, 17** R = CONH₂;
10, 11, 14, 15, 18, 20 n = 0; **12, 13, 16, 17, 19, 21** n = 1

Интересной особенностью спектров ЯМР ^1H смесей замещённых тиено-[2,3-*b*]пиридинов **18+20** и **19+21** является смещение в область слабых полей сигналов протонов алкильных групп, находящихся в положении 4 пиридинового кольца (8-CH₂ для **18**, 9-CH₂ для **19**, 4-CH₃ для **20** и **21**), относительно набора сигналов протонов остальных алкильных фрагментов в молекуле. Так, протоны метильной группы соединений **18** и **19** резонируют при 2.44–2.48 м. д., тогда как протоны метильных групп изомеров **20** и **21** смещены в область 2.60–2.65 м. д.

Следует отметить тот факт, что авторы оригинальной работы [4] не могли наблюдать сигналов региоизомерных продуктов в спектрах ЯМР ^1H , полученных на приборе с рабочей частотой 90 МГц, поскольку химические сдвиги сигналов изомерных соединений **4, 5, 8, 9** и их производных **10–21** весьма близки, вплоть до наложения. К примеру, сравнительный анализ спектральных данных индивидуального соединения **13** [4], полученной нами смеси соединений **13+17**, и индивидуального соединения **17**, синтезированного альтернативными методами [14, 15], показывает, что расхождения в химических сдвигах в спектрах ЯМР ^1H для отдельных групп протонов в целом не превышают 0.03–0.05 м. д. Интересным также представляется сравнение спектров ЯМР ^1H смеси соединений **11+15**, полученных на приборах с частотой 200 и 500 МГц. В первом случае (200 МГц) сигналы SCH₂ протонов соединений **11** и **15** вследствие наложения образуют единственный псевдосинглет при 3.84 м. д., а в спектре, полученном на приборе с рабочей частотой

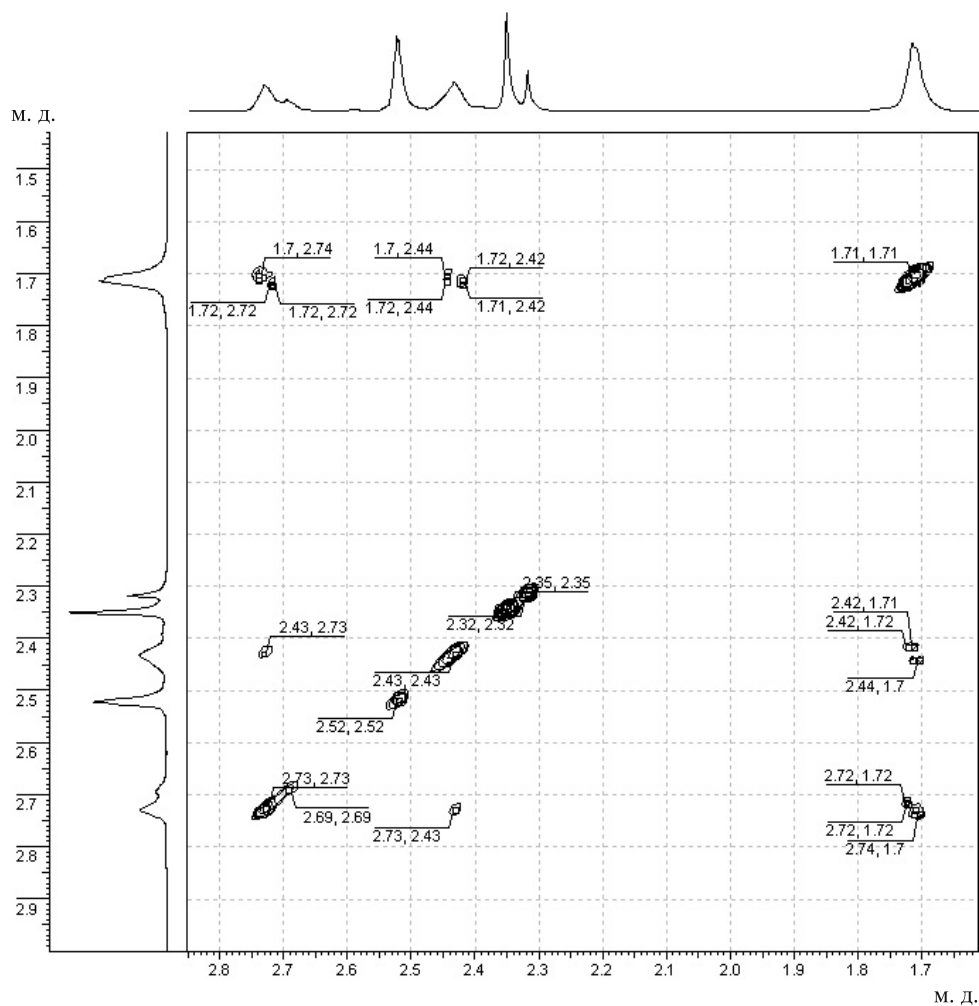


Рис. 2. Спектр 2D ^1H - ^1H COSY смеси изомеров **5** и **9**

500 МГц, обнаруживаются два пика при 3.928 м. д. (минорный изомер **15**) и 3.936 м. д. (изомер **11**). Сигналы протонов CH_3 групп региоизомеров в спектре 500 МГц обнаруживаются в виде двух синглетов при 2.325 м. д. (**11**) и 2.424 м. д. (**15**), тогда как в спектре, полученном на приборе Varian Gemini 200, синглет метильных протонов минорного изомера **15** при δ 2.46 м. д. частично перекрывается сигналами протонов недегтерированного ДМСО. Последнее может существенно затруднить интерпретацию спектра, особенно если учесть, что химические сдвиги сигналов остальных протонов – как в случае 200 МГц, так и в случае 500 МГц – полностью совпадают.

Таким образом, на основании анализа корреляционных спектров ЯМР нами было показано, что взаимодействие цианоацетамида с 2-ацетилциклопентаном, -гексаном и их енаминами (2-ацетил-1-(морфолин-4-ил)-1-циклоалкенами) протекает с низкой региоселективностью и приводит к образованию смесей 4-метил-5,6-три(тетра)метилден-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и 6-метил-4,5-три(тетра)метилден-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов с преобладанием последних. Алкилирование продуктов дает смеси *S*-алкилпроизводных, которые не удалось разделить кристаллизацией и колоночной хроматографией.

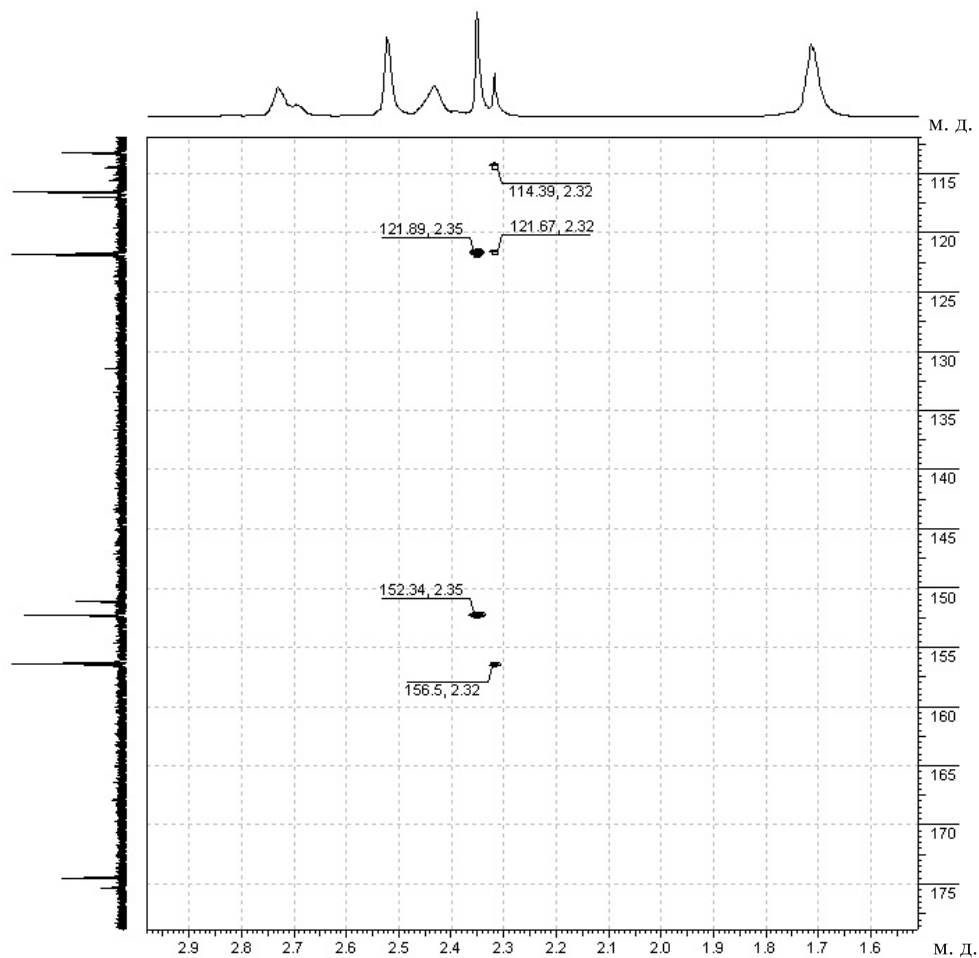


Рис. 3. ^1H - ^{13}C HMBC (500×125 МГц, ДМСО- d_6) ЯМР эксперимент для смеси изомеров **5** и **9**

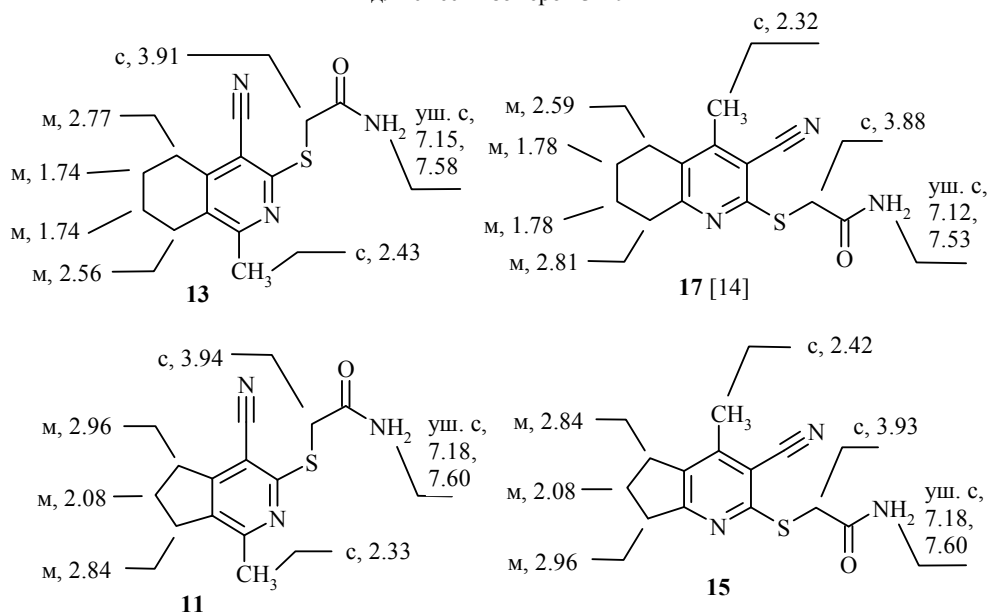


Рис. 4. Мультиплетности и химические сдвиги сигналов (δ , м. д.) в спектрах ЯМР ^1H соединений **13** и **17**, **11** и **15**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрофотометре Thermo Nicolet Avatar 370 DTGS в KBr (соединения **5** и **9**), а также на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле (остальные соединения). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерные спектры ^1H - ^1H COSY и ^1H - ^{13}C HMQC записаны на приборе Bruker DRX-500 в DMSO-d_6 (500 и 125 МГц соответственно), а также на спектрометре Varian Gemini 200 (ЯМР ^1H , 200 МГц) в DMSO-d_6 ; внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведён на приборе PerkinElmer CHN Analyzer. Контроль за индивидуальностью веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон-гексан, 1:1, проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления веществ определены на столике Кофлера и не корректированы.

Дикетоны **1**, **2** и енамины **6**, **7** получены по общей методике Сторка [16].

Цианотиоацетамид (3) получают по модифицированной методике Бранскилла [17] следующим образом: в колбу Эрленмейера объёмом 0.5 л вносят 100 г (1.51 моль) малонитрила и 100 мл EtOH, перемешивают при комнатной температуре до растворения малонитрила, добавляют 1.0–1.5 мл третичного амина (Et_3N или *N*-метилморфолина), колбу закрывают резиновой пробкой с двумя стеклянными трубками, одна из которых должна быть погружена в раствор малонитрила, и пускают сильный ток H_2S . По прошествии короткого индукционного периода начинается экзотермическая реакция, сопровождающаяся сильным поглощением сероводорода реакционной массой. При этом температуру важно поддерживать в диапазоне 15–20 °С (охлаждение льдом или снегом), не допуская кристаллизации малонитрила и нагревания реакционной смеси выше комнатной температуры. Приблизительно через 30–40 мин начинается кристаллизация цианотиоацетамида (**3**). В дальнейшем реакционную смесь следует перемешивать или периодически взбалтывать во избежание забивания газоподающей трубки. Для получения хорошего выхода сероводород необходимо пропускать через раствор не менее 6–8 ч при охлаждении ледяной водой. В конце процесса реакционную смесь сильно охлаждают (лёд+NaCl), цианотиоацетамид (**3**) отфильтровывают, многократно промывают холодным EtOH до бесцветного фильтрата, затем холодным Et_2O и петролейным эфиром. Получают 130–135 г (86–89%) цианотиоацетамида (**3**) в виде песочно-жёлтых игольчатых кристаллов, т. пл. 117–120 °С (т. пл. 121 °С (EtOH) [17]). Продукт пригоден для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Хранить цианотиоацетамид (**3**) следует в холодильнике при 0 ÷ +4 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3270, 3140 (NH_2), 2258 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.99 (2H, с, CH_2); 9.49 (1H, уш. с) и 9.84 (1H, уш. с, $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$).

Взаимодействие цианотиоацетамида (3) с 1,3-дикетонами 1, 2 проводилось по модифицированной методике [4]: смесь соответствующего свежеперегнанного дикетона **1** или **2** (0.2 моль), 20 г (0.2 моль) цианотиоацетамида (**3**) и 3 мл основания (морфолина, *N*-метилморфолина или триэтиламина) в 50–70 мл EtOH перемешивают при нагревании (40–50 °С) 5–7 ч, выдерживают при комнатной температуре 24 ч, к смеси добавляют 15 мл ледяной уксусной кислоты, осадок отфильтровывают, промывают EtOH. Аналитически чистые образцы были получены кипячением в AcOH. Получены смеси тионов **4+8** (64%) и **5+9** (69%).

1-Метил-3-тиоксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (4) и 4-метил-2-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (8) (соотношение ~1:1). Выход 64%. Мелкокристаллический порошок песочно-серого цвета, т. субл. >250 °С, т. пл. 293–296 °С (т. пл. 259–260 °С (AcOH) [4]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.10 (4H, м, 6- CH_2 **4**, 6- CH_2 **8**); 2.35 и 2.33 (6H, два с, 2 CH_3); 2.74 (4H, м, 7- CH_2 **4**, 5- CH_2 **8**); 2.94 (4H, м, 5- CH_2 **4**, 7- CH_2 **8**); 13.42 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.2 и 17.5 (C-6 **4** и **8**); 22.1 и 24.1 (CH_3 **4** и **8**); 28.7; 29.3; 31.8; 33.7 (C-5,7 **4** и **8**); 109.7; 113.8; 116.7; 117.1; 128.2; 129.1; 148.7; 153.9; 157.8; 164.5; 176.7 (C=S). Найдено, %: C 63.47; H 5.29; N 14.80. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.13; H 5.30; N 14.72.

1-Метил-3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (5) и 4-метил-2-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-3-карбонитрил (9) (соотношение ~3:1). Выход 69%. Мелкокристаллический порошок жёлтого цвета, хроматографически однородный ($R_f = 0.50$, ацетон–гексан, 1:1), начинает разл. при $t. > 280$ °С, т. пл. > 300 °С (т. пл. 292–294 °С [4], 328–330 °С [5]). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($J, \text{Гц}$): 1.71 (8H, м, 6,7-(CH_2)₂ **5** и **9**); 2.32 и 2.35 (6H, два с, 2 CH_3); 2.43 (4H, м, 8- CH_2 **5** и 5- CH_2 **9**); 2.73 (4H, м, 5- CH_2 **5** и 8- CH_2 **9**); 13.65 (1H, уш. с, NH **9**); 13.78 (1H, уш. с, NH **5**). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.3; 18.9; 20.8; 21.2; 21.7; 24.2; 27.6; 29.3 ((CH_2)₄ и CH_3 обоих изомеров); 113.3 (C-4a **5**); 114.4 (C-4 **9**); 116.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$ **5**); 117.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$ **9**); 121.7 (C-4a **9**); 121.9 (C-8a **5**); 151.2 (C-8a **9**); 152.3 (C-1 **5**); 156.4 (C-4 **5**); 156.5 (C-3 **9**); 174.5 (C=S **5**); 175.3 (C=S **9**). Найдено, %: C 64.89; H 5.90; N 13.80. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.67; H 5.92; N 13.71.

Взаимодействие цианотиоацетамида (3) с 2-ацетилциклогексаноном (2) при комнатной температуре. 1.7 мл (11.80 ммоль) дикетона **2**, 1.0 г (10.00 ммоль) цианотиоацетамида (**3**) и 0.2 мл (1.44 ммоль) Et_3N растворяют при перемешивании в 15 мл 96% EtOH при 20 °С. Через 20–30 мин начинает выпадать осадок продукта. Реакционную смесь выдерживают 3 сут, добавляют 1–2 мл AcOH , осадок отфильтровывают, промывают EtOH . Получают смесь соединений **5+9** с выходом 74%. Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, соединения **5** и **9** образуются в соотношении ~5:2.

Взаимодействие цианотиоацетамида (3) с 2-ацетилциклогексаноном (2) при кипячении. Смесь 1.7 мл (11.80 ммоль) дикетона **2**, 1.0 г (10.00 ммоль) цианотиоацетамида (**3**) и 0.2 мл (1.44 ммоль) Et_3N кипятят в 20 мл 96% EtOH , при этом быстро образуется жёлтый осадок продукта во всём объёме реакционной смеси. Смесь кипятят при перемешивании еще 10 мин, выдерживают 3 сут при комнатной температуре, добавляют 1–2 мл AcOH , осадок отфильтровывают, промывают EtOH . Получают смесь соединений **5+9** с выходом 70%. Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, соотношение соединений **5** и **9** в смеси составляет ~7:2.

Взаимодействие цианотиоацетамида (3) с енаминокетонами 6, 7 проводят по модифицированной методике [4]. Смесь 0.11 моль соответствующего енаминокетона **6, 7** и 0.10 моль цианотиоацетамида (**3**) в 40 мл 96% EtOH перемешивают при комнатной температуре 3 ч, выдерживают 1 сут, добавляют 10 мл AcOH , отфильтровывают и промывают EtOH . Для аналитических целей продукт кипятят в AcOH . Исходя из енаминокетона **6**, получают смесь тионов **4+8** (выход 58%, соотношение изомеров, согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, составляет ~2:1); из енаминокетона **7** образуется смесь тионов **5+9** (в соотношении ~4:1), выход 66%. Ужесточение условий (кипячение) не увеличивает выход продуктов, но позволяет сократить продолжительность реакции до 0.5 ч.

Алкилирование соединений 4+8 и 5+9 метилиодидом и α -хлорацетамидом. Смесь 5.00 ммоль тионов **4+8** или **5+9** в 5–7 мл тёплого ДМФА обрабатывают 2.60 мл (5.00 ммоль) 10% водного KOH . К полученному раствору добавляют небольшой избыток алкилирующего агента – 0.35 мл (5.50 ммоль) CH_3I или 0.5 г (5.35 ммоль) α -хлорацетамида, при этом в течение нескольких секунд выпадает осадок. Реакционную массу перемешивают 2–3 ч, разбавляют равным объёмом воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, холодным EtOH и петролейным эфиром. Для аналитических целей вещества перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Получают хроматографически однородные образцы продуктов S -алкилирования: **10+14, 11+15, 12+16, 13+17**.

1-Метил-3-метилсульфанил-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (10) и 4-метил-2-метилсульфанил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (14) (соотношение ~3:2). Серо-бежевый мелкокристаллический порошок, выход 89%, т. пл. 125–127 °С (EtOH), $R_f = 0.75$ (ацетон–гексан, 1:1). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц), δ , м. д.: 2.10–2.22 (4H, м, 6- CH_2 **10** и **14**); 2.39 (3H, с, CH_3 **10**); 2.48 (3H, с, CH_3 **14**); 2.58 (3H, с, SCH_3 **10**); 2.59 (3H, с, SCH_3 **14**); 2.85–3.04 (8H, м, 5,7-(CH_2)₂ **10** и **14**). Найдено, %: C 64.42; H 6.00; N 13.85. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.67; H 5.92; N 13.71.

2-[(1-Метил-4-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-ил)сульфанил]ацетамид (11) и 2-[(4-метил-3-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-ил)сульфанил]ацетамид (15) (соотношение ~7:4). Выход 81%. Светло-коричневые кристаллы, т. пл. 165–170 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2219 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.08 (4H, м, 6- CH_2 **11** и **15**); 2.33 (3H, с, CH_3 **11**); 2.42 (3H, с, CH_3 **15**); 2.84 (4H, м, 7- CH_2 **11** и 5- CH_2 **15**); 2.96 (4H, м, 5- CH_2 **11** и 7- CH_2 **15**); 3.93 (2H, с, SCH_2 **15**); 3.94 (2H, с, SCH_2 **11**); 7.18 (2H, уш. с) и 7.60 (2H, уш. с, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ **11** и **15**). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.9; 22.1; 22.8; 23.9; 28.8; 30.2; 32.7; 34.3; 35.1; 104.3; 115.5; 115.9; 133.0; 135.4; 147.9; 150.1; 157.6; 157.7; 159.2; 159.9; 168.5; 168.8; 169.4; 169.6. Найдено, %: С 58.49; Н 5.35; N 17.10. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 58.28; Н 5.30; N 16.99.

1-Метил-3-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (12) и 4-метил-2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-карбонитрил (16) (соотношение ~5:2). Выход 83%. Белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 89–91 °С (EtOH – петролейный эфир), $R_f = 0.80$, ацетон–гексан, 1:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц), δ , м. д.: 1.81 (4H, м, 6,7-(CH_2)₂ **12** и **16**); 2.34 (3H, с, CH_3 **12**); 2.44 (3H, с, CH_3 **16**); 2.55 (10H, м, 8- CH_2 **12**, 5- CH_2 **16**, SCH_3 **12** и **16**); 2.80 (4H, м, 5- CH_2 **12** и 8- CH_2 **16**). Найдено, %: С 66.26; Н 6.36; N 13.05. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.02; Н 6.46; N 12.83.

2-[(1-Метил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)сульфанил]ацетамид (13) и 2-[(4-метил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфанил]ацетамид (17) (соотношение ~9:1). Выход 84%. Бежевые кристаллы, т. пл. 193–195 °С (AcOH) (т. пл. 205–206 °С (EtOAc) [4], для изомера **17**: т. пл. 181–184 °С (AcOH) [14], 175–177 °С [15]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2219 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.74 (4H, м, 6,7-(CH_2)₂ **13** и **17**); 2.32 (3H, с, CH_3 **17**); 2.43 (3H, с, CH_3 **13**); 2.56 (4H, м, 8- CH_2 **13** и 5- CH_2 **17**); 2.77 (4H, м, 5- CH_2 **13** и 8- CH_2 **17**); 3.90 (2H, с, SCH_2 **17**); 3.91 (2H, с, SCH_2 **13**); 7.15 и 7.58 (4H, уш. с, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ **13** и **17**). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.4; 22.1; 23.0; 25.2; 28.3; 33.9; 104.3; 115.4; 128.0; 150.7; 156.8; 161.1; 169.6. Найдено, %: С 59.61; Н 5.83; N 16.18. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 59.75; Н 5.79; N 16.08.

Получение производных тиено[2,3-*b*]пиридина **18+20 и **19+21** из тионов **4+8** и **5+9** по Торпу–Циглеру.** Суспензию соответствующей смеси тионов **4+8** или **5+9** (5.00 ммоль) в 5–7 мл ДМФА обрабатывают 3.0 мл (5.80 ммоль) 10% водного КОН. Полученный раствор обрабатывают 0.5 г (5.35 ммоль) α -хлорацетамида, кипятят 2–3 мин при перемешивании, реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре 0.5 ч (выпадает осадок продуктов *S*-алкилирования **11+15** и **13+17**). К смеси добавляют еще 3.0 мл 10% водного КОН, кипятят 3–4 мин (выпадает осадок целевого продукта). Реакционную смесь перемешивают 2–3 ч, разбавляют равным объемом EtOH, продукт отфильтровывают и промывают последовательно EtOH, водой и ещё раз EtOH. Получают аналитически чистые образцы смесей производных тиенопиридина **18+20** и **19+21**.

1-Амино-5-метил-7,8-дигидро-6H-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (18) и 3-амино-4-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксамид (20) (соотношение ~4:5). Мелкокристаллический порошок цвета хаки, выход 92%, т. пл. 295–298 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.14–2.05 (4H, м, 7- CH_2 **18** и 6- CH_2 **20**); 2.46 (3H, с, CH_3 **18**); 2.63 (3H, с, CH_3 **20**); 2.86 (2H, т, $^3J = 7.5$, 6- CH_2 **18**); 2.90 (2H, т, $^3J = 7.5$, 5- CH_2 **20**); 2.97 (2H, т, $^3J = 7.5$, 7- CH_2 **20**); 3.35 (2H, т, $^3J = 7.2$, 8- CH_2 **18**); 6.67 (2H, уш. с) и 6.82 (2H, уш. с, NH_2 **18** и **20**); 7.11 (4H, уш. с, CONH_2 **18** и **20**). Найдено, %: С 58.40; Н 5.33; N 17.10. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 58.28; Н 5.30; N 16.99.

1-Амино-5-метил-6,7,8,9-тетрагидротииено[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксамид (19) и 3-амино-4-метил-5,6,7,8-тетрагидротииено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид (21) (соотношение ~10:3). Выход 89%. Кристаллы желтого цвета, т. пл. 230–235 °С (т. пл. 248–250 °С (*n*-BuOH) [4]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400, 3320, 3160 (NH_2), 1660 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.77 (8H, м, 7,8-(CH_2)₂ **19**, 6,7-(CH_2)₂ **21**); 2.44 (3H, с, CH_3 **19**); 2.60 (3H, с, CH_3 **21**); 2.63 (2H, м, 6- CH_2 **19**); 2.72 (2H, м, 5- CH_2 **21**); 2.89 (2H, м, 8- CH_2 **20**); 3.26 (2H, м, 9- CH_2 **19**); 6.84, 6.89 и 7.09 (8H, три уш. с, CONH_2 и NH_2 **19** и **21**).

Найдено, %: С 60.13; Н 5.81; N 16.17. C₁₃H₁₅N₃OS. Вычислено, %: С 59.75; Н 5.79; N 16.08.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. А. Родиновская, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, А. М. Шестопапов, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия*, ВИНТИ, Москва, 1989, т. 17, с. 3.
2. В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия*, ВИНТИ, Москва, 1989, т. 17, с. 72.
3. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
4. Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, В. К. Промоненков, Л. А. Родиновская, *Журн. орган. химии*, **20**, 2432 (1984).
5. F. Al-Omran, A. Z. A. Elassar, A. A. El-Khair, *Tetrahedron*, **57**, 10163 (2001).
6. Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, Л. А. Родиновская, В. К. Промоненков, В. П. Литвинов, *Журн. орган. химии*, **20**, 2442 (1984).
7. T. Suzuki, K. Sannohe, T. Ito, M. Maruyama, J. Kamiya, M. Hirayama, T. Kitano, A. Awaya, US Pat. Appl. 4824952; *РЖХим*, 5 069П (1990).
8. K. Mito, S. Kajitani, T. Ito, T. Kitano, M. Maruyama, M. Hirayama, JP Pat. Appl. 62004270; *РЖХим*, 8 098 П (1988); *Chem. Abstr.*, **106**, 156296 (1987).
9. F. Freeman, D. K. Farquhar, R. I. Walker, *J. Org. Chem.*, **33**, 3648 (1968).
10. F. Freeman, T. I. Ito, *J. Org. Chem.*, **34**, 3670 (1969).
11. А. И. Озолс, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Ю. Ю. Попелис, И. В. Туровскис, Г. Я. Дубурс, *ХГС*, 59 (1996). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 52 (1996).]
12. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, С. В. Линдеман, М. С. Алексанян, А. А. Карапетян, А. С. Норавян, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 1137 (1989). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **25**, 953 (1989).]
13. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян, Д. А. Мелконян, *Арм. хим. журн.*, **44**, 250 (1991).
14. В. Д. Дяченко, А. Д. Дяченко, *Журн. орган. химии*, **44**, 415 (2008).
15. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 81 (1998). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **34**, 73 (1998).]
16. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).
17. J. S. A. Brunskill, A. De, D. F. Ewing, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 629 (1978).

Лаборатория "ХимЭкс",
Восточноукраинский национальный
университет им. Владимира Даля,
кв. Молодежный, 20-А, к. 7, Луганск 91034, Украина
e-mail: Victor_Dotsenko@bigmir.net

Поступило 23.10.2010
После доработки 3.01.2012

^a ООО НПП "Укроргсинтез",
ул. Красноткацкая, 67, к. 45, Киев 02094, Украина

^b Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 117913, Россия