

Синтез, молекулярные и кристаллические структуры 2-(алкилсульфанил)-4-арил(гетарил)- 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрилов

Иван В. Дяченко¹, Владимир Д. Дяченко¹, Павел В. Дороватовский²,
Виктор Н. Хрусталеv^{2,3}, Валентин Г. Ненайденко^{4*}

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

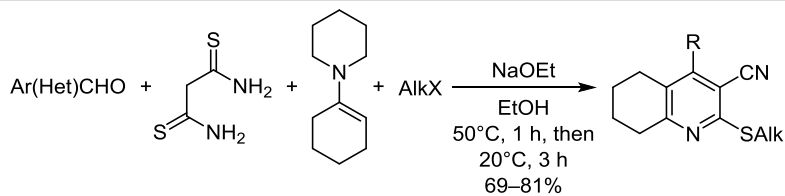
² Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт",
пл. Академика Курчатова, 1, Москва 123182, Россия; e-mail: paulgemini@mail.ru

³ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: vnkhrustalev@gmail.com

⁴ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступило 13.05.2019

Принято после доработки 22.07.2019



Изучена многокомпонентная реакция ароматических и гетероароматических альдегидов, малонодитиоамида, 1-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиперидина и алкилирующих реагентов. Синтезирован широкий круг новых 2-(алкилсульфанил)-4-арил(гетарил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрилов и изучены их молекулярные и кристаллические структуры методом РСА.

Ключевые слова: тетрагидрохиолин, алкилирование, конденсация, рентгеноструктурный анализ.

Хинолин является структурным фрагментом многих природных и синтетических алкалоидов.¹ Производные хинолина обладают широким спектром биологической активности. Например, среди 3-цианохинолинов обнаружены соединения с противоопухолевой² и антидепрессивной³ активностью, а также антагонисты рецепторов пептида нейрокинина.⁴

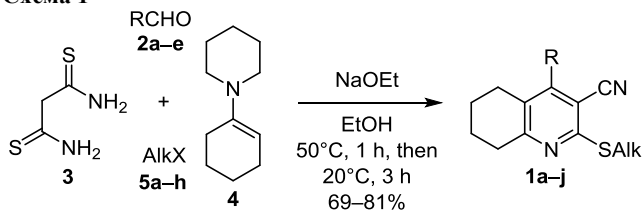
Основные методы синтеза 2-(алкилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрилов представляют собой конденсацию 1-морфолиноциклогексена с 2-[(гетарил)метилен]-2-цианотиоацетамидами (с последующим алкилированием алкилгалогенидами),⁵ конденсацию 2-цианотиоацетамида с 2-[(диметиламино)метилен]циклогексан-1,3-дионом,⁶ а также алкилирование замещенных 2-сульфанил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрилов.⁷

В продолжение исследования по химии частично гидрированных 2-(алкилсульфанил)хиолин-3-карбонитрилов⁸ в настоящей работе изучена новая многокомпонентная реакция, приводящая к 2-(алкил-

сульфанил)-4-арил(гетарил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрилам **1a–j**. Показано, что ароматические и гетероароматические альдегиды **2a–e** реагируют с малонодитиоамидом (**3**), 1-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиперидином (**4**) при 50 °C и далее с алкилгалогенидами **5a–h** при 20 °C в абсолютном EtOH в присутствии NaOEt с образованием замещенных частично гидрированных хинолинов **1a–j**, а не ожидаемых ранее неизвестных их 3-тиокарбамоилзамещенных аналогов (схема 1).

Вероятный механизм реакции включает конденсацию Кнёвенагеля альдегидов **2** и малонодитиоамида (**3**) с образованием алкенов **6**, которые выступают акцепторами Михаэля, присоединяя енамин **4**. Затем реализуется внутримолекулярная циклизация и формируется 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиолиновый цикл, трансформирующийся далее в 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-тиолат натрия **7**. При алкилировании соединения **7** алкилгалогенидами **5a–h** образуются сульфиды **1a–j** (схема 2). Отметим, что в ходе реакции происходит элиминирование H₂S, что было обнаружено нами ранее

Схема 1



2 a R = 2,5-(MeO)₂C₆H₃, **b** R = 4-MeOC₆H₄, **c** R = Furan-2-yl, **d** R = Thien-2-yl, **e** R = 3-MeO-4-HOC₆H₃

5 a Alk = Et, X = I; **b** Alk = Bn, X = Cl; **c** Alk = CH₂CH=CH₂, X = Br; **d** Alk = 3,4-(HO)₂C₆H₃COCH₂, X = Br; **e** Alk = 4-ClC₆H₄COCH₂, X = Br; **f** Alk = CH₂CO₂*i*-Pr, X = Cl; **g** Alk = Me, X = I; **h** Alk = CH₂CONH₂, X = Cl

1 a R = 2,5-(MeO)₂C₆H₃, Alk = Et; **b** R = 2,5-(MeO)₂C₆H₃, Alk = Bn; **c** R = 2,5-(MeO)₂C₆H₃, Alk = CH₂CH=CH₂; **d** R = 4-MeOC₆H₄, Alk = CH₂CH=CH₂; **e** R = Furan-2-yl, Alk = 3,4-(HO)₂C₆H₃COCH₂; **f** R = Thien-2-yl, Alk = 4-ClC₆H₄COCH₂; **g** R = 3-MeO-4-HOC₆H₃, Alk = CH₂CO₂*i*-Pr; **i** R = 2,5-(MeO)₂C₆H₃, Alk = Me; **j** R = 3-MeO-4-HOC₆H₃, Alk = CH₂CONH₂

и на других примерах взаимодействия малонодитиоамида (**3**) в качестве C-нуклеофила.⁹ По причине легкого отщепления H₂S в условиях данной реакции получить ранее неизвестные частично гидрированные 3-тиокарбамоилзамещенные хинолины таким методом не удалось. Выделение H₂S было зафиксировано органолептически и по потемнению ацетатно-свинцовой влажной бумаги в результате образования PbS. Ароматизация 1,4-дигидропиридинового цикла осуществляется, по-видимому, кислородом воздуха (в инертной атмосфере реакцию не проводили).

Схема 2

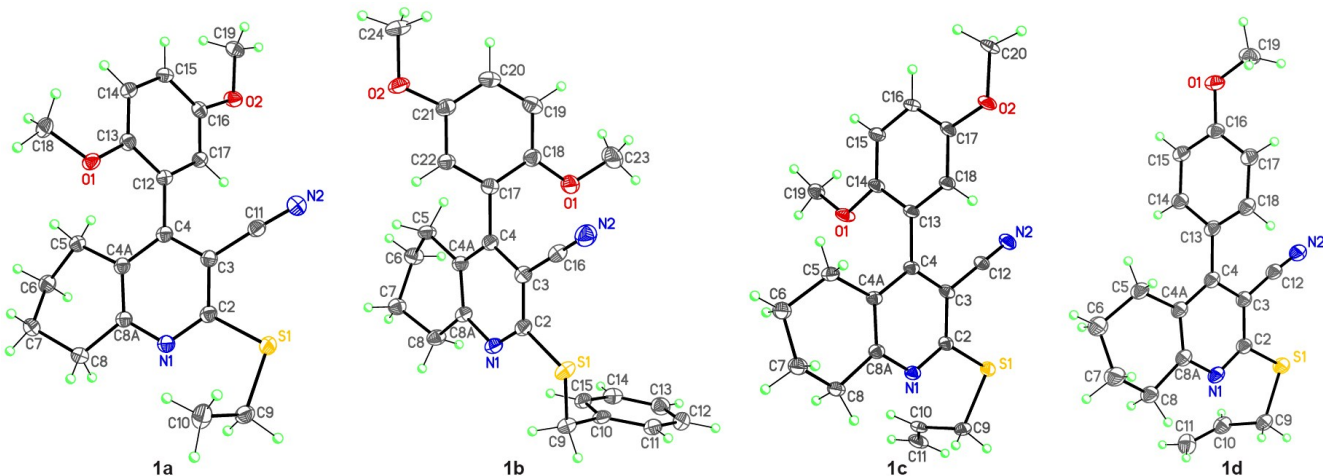
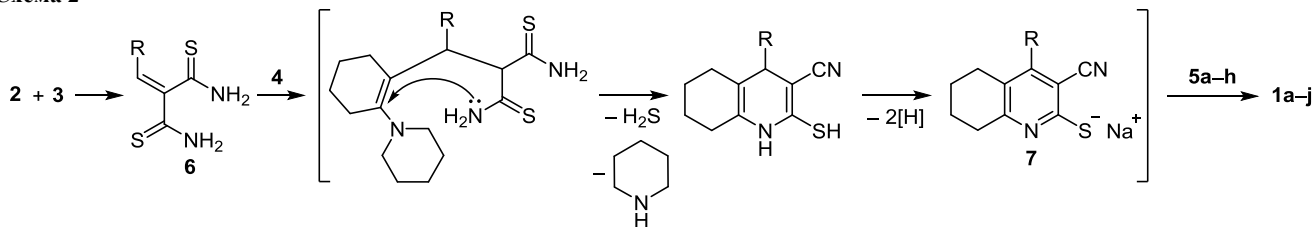


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений **1a–d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Спектральные данные подтверждают строение синтезированных соединений **1a–j**. ИК спектры содержат характеристические полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2217–2225 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы протонов тетраметиленового фрагмента, ароматических заместителей и алкилсульфанильной группы с характерными расщеплением и значениями химических сдвигов. Отметим, что в соединениях **1e–g,i,j** сигналы протонов метиленовых групп 5,6,7,8-тетрагидрохинолинового цикла проявляются в виде уширенных синглетов. Спектры ЯМР ¹³C содержат сигналы всех атомов углерода с типичными значениями химических сдвигов.

Для однозначного установления строения полученных 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов **1a–j** и выяснения механизма рассмотренной многокомпонентной реакции изучены молекулярная и кристаллическая структуры соединений **1a–d** (рис. 1). Циклогексеновый фрагмент центрального 5,6,7,8-тетрагидрохинолинового цикла в соединениях **1a–d** принимает конформацию искаженного несимметричного "кресла" с выходом атомов C-6,7 из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла, соответственно на 0.476(2) и –0.310(3) Å (соединение **1a**), 0.413(3) и –0.323(3) Å (соединение **1b**), 0.464(4) и –0.277(4) Å (соединение **1c**) и 0.469(5) и –0.245(5) Å (соединение **1d**). Угол между плоскостями пиридинового и бензольного циклов 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов **1a–d** равен 62.58(4), 67.98(6), 76.48(6) и 76.06(9)° соответственно. Метоксильные заместители почти копланарны бензольному циклу – соответствующие торсионные углы C–O–C–C равны 14.27(17) и 4.03(18)° (соединение **1a**), 1.9(2) и –3.1(2)°

(соединение **1b**), 6.2(3) и $-3.3(3)^\circ$ (соединение **1c**) и $-3.4(3)^\circ$ (соединение **1d**).

Интересно отметить, что в 5,6,7,8-тетрагидрохиолине **1a** алкилсульфанильный заместитель и атом С-6 циклогексенового фрагмента расположены син-перипланарно по отношению к базальной плоскости 5,6,7,8-тетрагидрохиолинового цикла (торсионный угол C(2)–S(1)–C(9)–C(10) равен $-64.96(11)^\circ$), в то время как в соединениях **1b–d** они расположены анти-перипланарно относительно той же плоскости (торсионный угол C(2)–S(1)–C(9)–C(10) равен $80.54(13)$, $72.90(16)$ и $73.0(2)^\circ$ соответственно).

Упаковка молекул соединений **1a–d** в кристаллах стопочная вдоль кристаллографических осей *b*, *a*, *b* и *a* соответственно. Молекулы расположены на вандерваальсовых расстояниях (рис. S1–S4, сопроводительные материалы).

Таким образом, многокомпонентная реакция ароматических и гетероароматических альдегидов, малондиптиоамида, 1-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиперидина и алкилгалогенидов приводит к образованию новых 2-(алкилсульфанил)-4-арил(гетарил)-5,6,7,8-хиолин-3-карбонитрилов, а не их 3-тиокарбамоилзамещенных аналогов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре ОАО "ЛОМО" ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения соединений **1a–d** записаны на масс-спектрометре Thermo Scientific Orbitrap Elite. Для масс-спектрального анализа соединения **1a–d** растворяют в 1 мл ДМСО, полученные растворы разбавляют в 100 раз 1% HCO_2H в MeCN . Образцы вводят шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электро-распылением. Потоки газов источника отключают, напряжение на игле 3.5 кВ, температура капилляра 275 °С. Масс-спектры регистрируют в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты ион $[2\text{ДМСО}+\text{H}]^+$ (m/z 157.03515) для положительных ионов и додецилсульфатный анион (m/z 265.14789) для отрицательных ионов. Масс-спектры соединений **1e–j** записаны на хромато-масс-спектрометре Agilent 1100 Series с масс-селективным детектором Agilent LS/MSD SL (образцы вводят в матрице AcOH , химическая ионизация при атмосферном давлении). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на аппарате Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент Me_2CO –гексан, 3:5, проявление в парах иода и УФ свете.

Синтез 2-(алкилсульфанил)-4-арил(гетарил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрилов 1a–j (общая методика). К смеси 10 ммоль альдегида **2a–e** и 1.3 г (10 ммоль) малондиптиоамида (**3**) в 30 мл нагретого до 50 °С абсолютного EtOH при перемешивании добав-

ляют раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль) Na и 20 мл абсолютного EtOH . Реакционную смесь перемешивают в течение 0.5 ч, затем добавляют 1.7 г (10 ммоль) енамина **4** и продолжают перемешивание еще в течение 1 ч. К смеси при перемешивании при 20 °С добавляют 10 ммоль алкилгалогенида **5a–h** и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь выдерживают без перемешивания при 20 °С в течение 24 ч, затем разбавляют равным объемом H_2O и отфильтровывают образовавшийся осадок. Осадок промывают 30 мл H_2O , 10 мл EtOH и 10 мл гексана.

4-(2,5-Диметоксифенил)-2-(этилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрил (1a). Выход 2.7 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 86–88 °С (1,4-диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, *J* = 7.2, CH_2CH_3); 1.53–1.72 (2H, м, 6- CH_2); 1.75–1.81 (2H, м, 7- CH_2); 2.18–2.24 (1H, м) и 2.27–2.33 (1H, м, 5- CH_2); 2.82–2.90 (2H, м, 8- CH_2); 3.20 (2H, к, *J* = 7.2, CH_2CH_3); 3.67 (3H, с, OCH_3); 3.70 (3H, с, OCH_3); 6.75 (1H, с, Н-6); 6.99 (1H, д, *J* = 9.0, Н-3); 7.07 (1H, д, *J* = 9.0, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.9; 22.2; 22.3; 24.3; 26.0; 33.5; 56.0; 56.4; 105.3; 113.3; 115.4; 115.7; 115.8; 124.6; 127.5; 149.9; 151.5; 156.6; 157.8; 161.6. Найдено, m/z : 355.1479 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 355.1402.

2-(Бензилсульфанил)-4-(2,5-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрил (1b). Выход 3.0 г (73%), светло-желтые кубические кристаллы, т. пл. 122–124 °С (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.54–1.70 (2H, м, 6- CH_2); 1.73–1.82 (2H, м, 7- CH_2); 2.17–2.24 (1H, м) и 2.27–2.33 (1H, м, 5- CH_2); 2.94 (2H, т, *J* = 6.0, 8- CH_2); 3.64 (3H, с, OCH_3); 3.67 (3H, с, OCH_3); 4.47 (2H, с, SCH_2); 6.74 (1H, с, Н-6); 6.98 (1H, д, *J* = 9.1, Н-3); 7.07 (1H, д, *J* = 9.1, Н-4); 7.21 (1H, т, *J* = 7.4, Н-4 Ph); 7.28 (2H, т, *J* = 7.2, Н-3,5 Ph); 7.44 (2H, д, *J* = 7.2, Н-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.1; 22.2; 26.0; 33.3; 33.6; 55.9; 56.4; 104.9; 113.3; 115.4; 115.6; 115.8; 124.5; 127.6; 127.9; 128.2 (2C); 129.7 (2C); 138.4; 149.9; 151.6; 153.4; 157.2; 161.5. Найдено, m/z : 417.1636 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 417.1558.

2-(Аллилсульфанил)-4-(2,5-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрил (1c). Выход 2.5 г (69%), светло-желтые пластинчатые кристаллы, т. пл. 114–116 °С (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.54–1.72 (2H, м, 6- CH_2); 1.74–1.82 (2H, м, 7- CH_2); 2.13–2.26 (1H, м) и 2.28–2.39 (1H, м, 5- CH_2); 2.82–2.90 (2H, м, 8- CH_2); 3.65 (3H, с, OCH_3); 3.69 (3H, с, OCH_3); 3.89 (2H, д, *J* = 6.9, SCH_2); 5.09 (1H, д, *J* = 10.0) и 5.30 (1H, д, *J* = 18.4, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.80–5.96 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.78 (1H, с, Н-6); 7.01 (1H, д, *J* = 9.1, Н-3); 7.08 (1H, д, *J* = 9.1, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.1; 22.2; 26.0; 32.5; 33.4; 56.0; 56.4; 105.4; 113.3; 115.4; 115.6; 115.8; 118.8; 124.5; 127.8; 134.0; 150.0; 151.5; 153.6; 157.0; 161.6. Найдено, m/z : 367.1468 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 367.1402.

2-(Аллилсульфанил)-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрил (1d). Выход 2.4 г (71%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 85–87 °С (*n*- BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м. д. (J , Гц): 1.56–1.62 (2H, м, 6-CH₂); 1.73–1.84 (2H, м, 7-CH₂); 2.34 (2H, т, $J = 6.2$, 5-CH₂); 2.89 (2H, т, $J = 6.4$, 8-CH₂); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.89 (2H, д, $J = 6.9$, SCH₂); 5.08 (1H, д, $J = 10.0$) и 5.30 (1H, д, $J = 18.3$, CH=CH₂); 6.79–6.97 (1H, м, CH=CH₂); 7.03 (2H, д, $J = 8.7$, Н-2,6); 7.25 (2H, д, $J = 8.7$, Н-3,5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.2; 22.4; 26.7; 32.5; 33.5; 55.6; 105.0; 114.5 (2C); 115.9; 118.7; 127.4 (2C); 130.2 (2C); 134.0; 154.0; 157.4; 160.1; 161.6. Найдено, m/z : 337.1372 [M+H]⁺. C₂₀H₂₁N₂O₅. Вычислено, m/z : 337.1296.

2-{{2-(3,4-Дигидроксифенил)-2-оксоэтил}сульфанил}-4-(фуран-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (1e). Выход 3.2 г (80%), желтый порошок, т. пл. 179–181 °С (*n*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3410 (ОН), 2219 (C≡N), 1712 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.63 (2H, уш. с, 6-CH₂); 1.70 (2H, уш. с, 7-CH₂); 2.63 (4H, уш. с, 5,8-CH₂); 4.70 (2H, с, SCH₂); 6.75 (1H, с, Н-2); 6.86 (1H, д, $J = 8.2$, Н-6); 7.03 (1H, д, $J = 3.3$, Н-3 Fu); 7.42 (1H, с, Н-4 Fu); 7.50 (1H, д, $J = 8.2$, Н-5); 7.98 (1H, с, Н-5 Fu); 9.60 (2H, уш. с, 2ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.9; 22.3; 26.9; 33.4; 37.2; 101.7; 112.5; 115.6; 115.7 (2C); 116.1; 122.2; 126.4; 128.5; 141.1; 145.7; 145.8; 146.5; 151.5; 158.5; 162.1; 192.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 407 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 64.93; Н 4.30; N 6.76. C₂₂H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: С 65.01; Н 4.46; N 6.89.

2-{{2-Оксо-2-(4-хлорфенил)этил}сульфанил}-4-(тиофен-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (1f). Выход 3.4 г (81%), желтый порошок, т. пл. 174–176 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2222 (C≡N), 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (2H, уш. с, 6-CH₂); 1.65 (2H, уш. с, 7-CH₂); 2.48 (4H, уш. с, 5,8-CH₂); 4.80 (2H, с, SCH₂); 7.23 (1H, т, $J = 4.7$, Н-4 Th); 7.27 (1H, д, $J = 4.5$, Н-3 Th); 7.63 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2,6); 7.82 (1H, д, $J = 4.7$, Н-5 Th); 8.09 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3,5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.9; 22.2; 26.2; 33.0; 37.4; 104.9; 115.6; 128.2; 128.3; 129.4 (2C); 129.7; 130.2; 130.6 (2C); 135.6; 138.8; 146.8; 147.2; 156.4; 157.5; 161.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 427 [M+H]⁺ (32), 425 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 62.11; Н 3.96; N 6.48. C₂₂H₁₇ClN₂O₂S₂. Вычислено, %: С 62.18; Н 4.03; N 6.59.

Изопропил[[4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]сульфанил]ацетат (1g). Выход 3.1 г (76%), бесцветный порошок (флуоресцирует при УФ облучении), т. пл. 139–141 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3405 (ОН), 2220 (C≡N), 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (6H, д, $J = 6.1$, CH(CH₃)₂); 1.62 (2H, уш. с, 6-CH₂); 1.77 (2H, т, $J = 5.8$, 7-CH₂); 2.45 (2H, уш. с, 5-CH₂); 2.83 (2H, т, $J = 6.2$, 8-CH₂); 3.76 (3H, с, OCH₃); 4.03 (2H, с, SCH₂); 4.81–4.99 (1H, м, CH(CH₃)₂); 6.74 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6); 6.85 (1H, с, Н-2); 6.92 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 9.44 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.1 (2C); 22.2; 22.5; 26.0; 26.7; 32.9; 56.3; 69.1; 104.6; 112.9; 116.0; 116.1; 121.5; 126.0; 127.7; 147.9; 148.1; 154.4; 157.1; 161.5; 168.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 413 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 63.92; Н 5.78; N 6.70. C₂₂H₂₄N₂O₄S. Вычислено, %: С 64.06; Н 5.86; N 6.79.

Изопропил[[4-(2,5-диметоксифенил)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]сульфанил]ацетат (1h). Выход 3.3 г (77%), бесцветные иглы, т. пл. 148–149 °С

(1,4-диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2222 (C≡N), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (6H, д, $J = 5.6$, CH(CH₃)₂); 1.56–1.72 (2H, м, 6-CH₂); 1.74–1.82 (2H, м, 7-CH₂); 2.19–2.27 (1H, м) и 2.29–2.36 (1H, м, 5-CH₂); 2.84 (2H, т, $J = 6.1$, 8-CH₂); 3.70 (3H, с, OCH₃); 3.73 (3H, с, OCH₃); 4.05 (2H, с, SCH₂); 4.81–4.97 (1H, м, CH(CH₃)₂); 6.80 (1H, с, Н-6); 7.04 (1H, д, $J = 9.1$, Н-3); 7.12 (1H, д, $J = 9.1$, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.0; 22.1 (2C); 22.2; 26.0; 32.9; 33.1; 56.0; 56.4; 69.1; 105.0; 113.4; 115.4; 115.5; 115.9; 124.5; 128.1; 149.9; 151.5; 153.6; 156.7; 161.6; 168.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 427 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 64.66; Н 6.07; N 6.49. C₂₃H₂₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 64.77; Н 6.14; N 6.57.

2-(Метилсульфанил)-4-(2,5-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (1i). Выход 2.7 г (78%), желтый порошок, т. пл. 137–139 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2220 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.56–1.73 (2H, м, 6-CH₂); 1.79 (2H, уш. с, 7-CH₂); 2.19–2.22 (1H, м) и 2.27–2.39 (1H, м, 5-CH₂); 2.60 (3H, с, SCH₃); 2.93 (2H, уш. с, 8-CH₂); 3.69 (3H, с, OCH₃); 3.73 (3H, с, OCH₃); 6.78 (1H, с, Н-6); 7.03 (1H, д, $J = 9.1$, Н-3); 7.11 (1H, д, $J = 9.1$, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.1; 22.2; 22.3; 26.0; 33.5; 56.0; 56.5; 105.3; 113.4; 115.5; 115.7; 115.8; 124.7; 127.5; 150.0; 151.4; 153.6; 158.3; 161.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 341 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 66.94; Н 5.87; N 8.15. C₁₉H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 67.03; Н 5.92; N 8.23.

2-{{4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил}сульфанил}ацетамид (1j). Выход 3.0 г (80%), бесцветный ватообразный продукт, т. пл. 125–127 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425–3300 (ОН, NH₂), 2219 (C≡N), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.63 (2H, уш. с, 6-CH₂); 1.77 (2H, уш. с, 7-CH₂); 2.41 (2H, уш. с, 5-CH₂); 2.89 (2H, т, $J = 6.4$, 8-CH₂); 3.73 (3H, с, OCH₃); 3.81 (2H, с, SCH₂); 6.68 (1H, д, $J = 8.1$, Н-6); 6.89 (1H, с, Н-2); 6.91 (1H, д, $J = 8.1$, Н-5); 7.15 (1H, уш. с, NH₂); 7.57 (1H, уш. с, NH₂); 9.39 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.5; 22.5; 26.7; 33.4; 34.0; 56.3; 104.8; 112.9; 116.0; 116.1; 121.5; 126.1; 127.5; 147.8; 148.1; 154.4; 157.6; 161.5; 169.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 61.65; Н 5.07; N 11.29. C₁₉H₁₉N₃O₃S. Вычислено, %: С 61.77; Н 5.18; N 11.37.

Рентгеноструктурное исследование соединений 1a–d выполнено на синхротронной станции "БЕЛОК" Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (l 0.96990 Å, T 100(2) K, ϕ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4.¹⁰ Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SCALA.¹¹ Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.¹² Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник")

и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для группы CH_3 и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп).

Соединение 1a. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения **1a** в 1,4-диоксане. Кристаллы соединения **1a** моноклинные призматические желтого цвета ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M_r 354.45), пространственная группа $P2_1/n$; a 10.3234(11), b 9.5300(9), c 18.6001(17) Å; β 92.763(12)°; V 1827.8(3) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.288 г/см³; μ 0.440 мм⁻¹; $F(000)$ 752. Всего собрано 23690 отражений, из них 3737 независимых, R_{int} 0.051, 2θ 76.84°. Окончательные факторы расходимости: R_1 0.040 для 3444 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.103 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.27 и -0.26 е/Å³ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1914348).

Соединение 1b. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения **1b** в ледяной АсОН. Кристаллы соединения **1b** триклинные призматические светло-желтого цвета ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M_r 416.52), пространственная группа $P\bar{1}$; a 8.9346(18), b 10.470(2), c 11.800(2) Å; α 102.61(3), β 95.25(3), γ 92.74(3)°; V 1070.1(4) Å³; Z 2; $d_{\text{выч}}$ 1.293 г/см³; μ 0.398 мм⁻¹; $F(000)$ 440. Всего собрано 17652 отражения, из них 4337 независимых, R_{int} 0.104, 2θ 76.92°. Окончательные факторы расходимости: R_1 0.057 для 3793 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.133 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.36 и -0.42 е/Å³ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1914349).

Соединение 1c. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения **1c** в ледяной АсОН. Кристаллы соединения **1c** триклинные призматические светло-желтого цвета ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M_r 366.47), пространственная группа $P\bar{1}$; a 9.5644(9), b 9.7000(9), c 11.7201(13) Å; α 102.378(13), β 108.691(11), γ 104.648(12)°; V 943.3(2) Å³; Z 2; $d_{\text{выч}}$ 1.290 г/см³; μ 0.431 мм⁻¹; $F(000)$ 388. Всего собрано 10489 отражений, из них 3697 независимых, R_{int} 0.075, 2θ 76.84°. Окончательные факторы расходимости: R_1 0.061 для 2991 независимого отражения с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.162 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.50 и -0.47 е/Å³ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1914350).

Соединение 1d. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения **1d** в *n*-BuОН. Кристаллы соединения **1d** моноклинные призматические светло-желтого цвета ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$, M_r 336.44), пространственная группа $P2_1/n$; a 10.006(2), b 18.484(4), c 10.372(2) Å; β 114.07(3)°; V 1751.5(7) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.276 г/см³; μ 0.442 мм⁻¹,

$F(000)$ 712. Всего собрано 26136 отражений, из них 3666 независимых, R_{int} 0.066, 2θ 76.86°. Окончательные факторы расходимости: R_1 0.065 для 2985 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.179 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.77 и -0.37 е/Å³ соответственно. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1914351).

Файл сопроводительных материалов, содержащий рисунки упаковок молекул в кристаллах соединений **1a–d**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Российского университета дружбы народов (проект 5-100).

Список литературы

1. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хиолин: химия и биологическая активность*; Карцев, В. Г., Ред.; МБФНП: Москва, 2007, т. 6.
2. (a) Yang, B. V. US Patent 6596735. (b) Yang, B. V. US Patent 6258824. (c) Wissner, A.; Tsou, H.-R.; Floyd, M. B., Jr.; Johnson, B. D.; Overbeek-Klumpers, E. G. US Patent 6821988.
3. Yuan, J.; Maynard, G.; Hutchison, A. US Patent 7041664.
4. Farina, C.; Giardina, G. A. M.; Grugni, M.; Raveglia, L. F. EP Patent 0940391.
5. Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 1203. [*Химия гетероцикл. соединений 1997*, 1384.]
6. (a) Leung, E.; Hung, J. M.; Barker, D.; Reynisson, J. *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 99. (b) Hung, J. M.; Arabshahi, H. J.; Leung, E.; Reynisson, J.; Barker, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 420.
7. (a) Dyachenko, V. D. *Ukr. Khim. Zh.* **2008**, 74, 51. (b) El-Gaby, M. S. A.; Abdel-Gawad, S. M.; Ghorab, M. M.; Heiba, H. I.; Aly, H. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 279. (c) Elgemeie, G. H.; Hussein, M. M.; Al-Khursani, S. A. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, 23, 465. (d) Dyachenko, V. D.; Chernega, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 567. [*Журн. орган. химии 2006*, 42, 585.] (e) Litvinov, V. P.; Krivokolyko, S. G.; Rusanov, E. B. *Doklady Chem.* **2001**, 377, 94. [*Докл. АН 2001*, 377, 493.]
8. (a) Dyachenko, V. D.; Krivokolyko, S. G.; Nesterov, V. N.; Litvinov, V. P. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, 33, 1501. [*Журн. орган. химии 1997*, 33, 1580.] (b) Dyachenko, V. D.; Solodukha, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1341. [*Журн. орган. химии 2011*, 47, 1322.] (c) Dyachenko, V. D.; Dyachenko, A. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 412. [*Журн. орган. химии 2008*, 44, 415.] (d) Dyachenko, V. D.; Nesterov, V. N.; Dyachenko, S. V.; Chernykh, A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 864. [*Журн. орган. химии 2015*, 51, 880.]
9. (a) Dyachenko, I. V.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1544. [*Журн. орган. химии 2012*, 48, 1573.] (b) Dyachenko, I. V.; Vovk, M. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 1724. [*Журн. общ. химии 2013*, 83, 1504.] (c) Дяченко, И. В.; Вовк, М. В. *Журн. орган. фарм. химии 2013*, 11, 49.
10. Batty, T. G. G.; Kontogiannis, L.; Johnson, O.; Powell, H. R.; Leslie, A. G. W. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2011**, D67, 271.
11. Evans, P. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2006**, D62, 72.
12. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.