

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИОПИРИДИНОВ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АЦЕТИЛАЦЕТОНОМ В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТАТА РТУТИ(II)

© 2019 г. Н. Г. Обосян*, К. В. Балян, Р. С. Нерсисян, А. Б. Саргсян, В. М. Кобалян, Ш. Ш. Дашян, И. М. Назарян, Е. Г. Пароникян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Армении, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
e-mail: ninahobosyan@mail.ru

Поступило в Редакцию 12 марта 2019 г.

После доработки 12 марта 2019 г.

Принято к печати 14 марта 2019 г.

Разработан метод синтеза конденсированных тиопиридинов S-алкилированием соответствующих пиридинтионов пропаргилбромидом. Взаимодействием полученных тиопропаргильных пиридиновых соединений с ацетилацетоном в присутствии ацетата ртути(II) и восстановлением промежуточных ртутьорганических соединений щелочным раствором боргидрида натрия получены конденсированные енольные таутомеры. Изучена нейротропная активность синтезированных соединений, обнаружены соединения с выраженной противосудорожной активностью.

Ключевые слова: ацетилацетон, ацетат ртути(II), меркурирование, демеркурирование, таутомеры, тиопиридины

DOI: 10.1134/S0044460X19080079

Известно, что пиридин и его конденсированные аналоги обладают разнообразными видами биологической активности и входят в состав многих лекарственных препаратов. В связи с этим представляют интерес проведенные ранее исследования по разработке методов синтеза производных конденсированных пиридинтионов и установлению связи между их строением и проявляемой активностью [1–4].

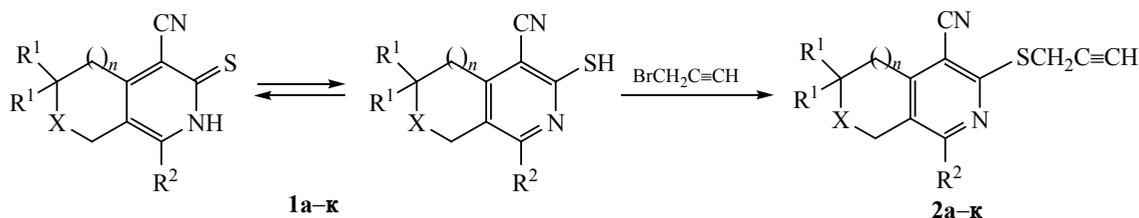
В продолжение исследований в этой области нами в качестве пиридинтионовых субстратов были выбраны соединения **1a–к** и исследована возможность их алкилирования пропаргилбромидом. Оказалось, что в водно-щелочной среде в присутствии этанола гладко протекает S-алкилирование пиридинтионов в соответствующие терминальные тиоацетиленовые соединения **2a–к** (схема 1).

Строение полученных веществ подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР, а также ИК спектроскопии.

Характеристическими для идентификации соединений **2a–к** были сигналы пропаргильной группы: триплет, соответствующий протону терминальной ацетиленовой группы в области ~2.5 м. д., а также дублет связанной с атомом серы метиленовой группы в области ~3.9 м. д.

Ранее было показано, что терминальные ацетиленовые могут быть функционализированы различными C,N,O-нуклеофилами в присутствии ацетата ртути(II). Была также обоснована возможность образования продуктов гидратации и алкилирования по интернальному углеродному атому тройной связи с последующей прототропной перегруппировкой и внутримолекулярной циклизацией [5–7]. В отличие от этих реакций, идущих с образованием смеси дикарбонильного и енольного таутомеров, меркурирование терминальной тройной связи производных пиразолов и триазолов в присутствии ацетилацетона и дальнейшее демеркурирование

Схема 1.



$X = O$, $R^1 = CH_3$, $n = 1$, $R^2 =$ морфолин-4-ил (**а**); $X = O$, $R^1 = CH_3$, $n = 1$, $R^2 =$ пиперидин-1-ил (**б**); $X = O$, $R^1 = CH_3$, $n = 1$, $R^2 =$ пиперазин-1-ил (**в**); $X = O$, $R^1 = CH_3$, $n = 1$, $R^2 =$ пирролидин-1-ил (**г**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 1$, $R^2 =$ морфолин-4-ил (**д**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 1$, $R^2 =$ пиперидин-1-ил (**е**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 1$, $R^2 =$ пирролидин-1-ил (**ж**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 0$, $R^2 =$ морфолин-4-ил (**з**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 0$, $R^2 =$ пиперидин-1-ил (**и**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 0$, $R^2 =$ пирролидин-1-ил (**к**).

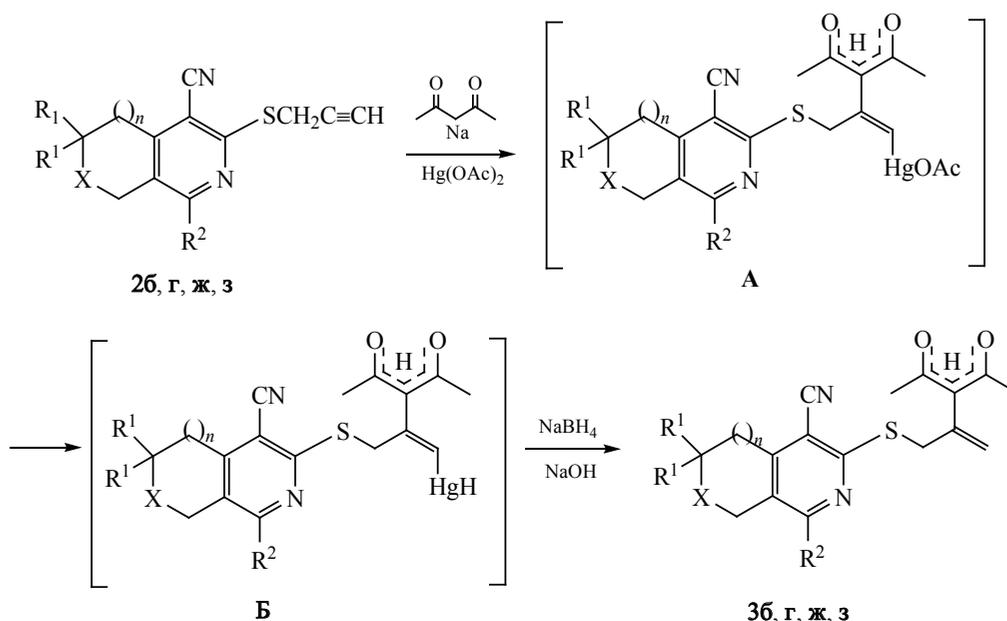
интермедиатов боргидридом натрия приводят к гетероциклическим оксоенольным соединениям с экзометиленовой двойной связью [8].

Логическим продолжением этих работ было введение в реакцию меркурирования/демеркурирования новых модельных тиопропаргильных соединений **2**. В качестве СН-кислотного реагента была использована натриевая соль ацетилацетона. Оказалось, что взаимодействие натриевой соли ацетилацетона с тиопиперидинами **2б**, **г**, **ж**, **з** в тетрагидрофуране в присутствии ацетата ртути(II) с последующим восстановлением меркуроинтер-

медиатов **А** и **Б** щелочным раствором боргидрида натрия, как и в случае N-пропаргилзамещенных азолов [8], приводит к енольным изомерам **3б**, **г**, **ж**, **з** с экзометиленовой двойной связью путем последовательных превращений (схема 2). Доказательством енольного строения соединений **3** является наличие в слабopольной области спектра ЯМР 1H характерного синглетного сигнала гидроксильной группы (16.4 м. д.).

Нейротропную активность синтезированных соединений исследовали по показателям, характеризующим антиконвульсантную и центральную

Схема 2.



$X = O$, $R^1 = CH_3$, $n = 1$, $R^2 =$ пиперидин-1-ил (**б**); $X = O$, $R^1 = CH_3$, $n = 1$, $R^2 =$ пирролидин-1-ил (**г**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 1$, $R^2 =$ пирролидин-1-ил (**ж**); $X = CH_2$, $R^1 = H$, $n = 0$, $R^2 =$ морфолин-4-ил (**з**).

миорелаксирующую активность. Изучение нейротропной активности соединений и препарата сравнения этосуксимида проводили на белых мышках обоего пола массой 18–24 г (120 особей). Об антиконвульсивной и прогностической анксиолитической активности соединений судили по предотвращению клонических подергиваний и клонического компонента судорог, вызываемых у мышей подкожным введением 90 мг/кг коразола [9]. Центральный миорелаксантный эффект и нарушение координации движений исследовали по методу «вращающегося стержня» [9]. Исследуемые соединения вводили внутривенно в виде суспензии с Твин-80 в дозе 50 мг/кг за 45 мин до введения коразола, а этосуксимид – в дозе 150 мг/кг. При исследовании противосудорожного действия было обнаружено, что соединения **2б–г**, **е–к** и **3б**, **г**, **ж**, **з** предупреждают коразоловые судороги у 20–40% животных. Соединения **2а** и **2д** обладают более выраженным противосудорожным действием, предупреждая коразоловые клонические судороги в дозе 50 мг/кг у 60% животных, тогда как этосуксимид проявляет 50%-ную эффективность лишь в дозе 150 мг/кг. Кроме того, в исследованных дозах изученные соединения и этосуксимид не вызывают миорелаксацию.

Таким образом, осуществлено S-алкилирование пиридинтионов пропаргилбромидом с получением замещенных тиопиридинов, введенных в реакцию меркурирования/демеркурирования ацетилацетоном по замещенному углеродному атому терминальной тройной связи с получением конденсированных енольных таутомеров, содержащих экзометиленовую группу. Изучена нейротропная активность синтезированных соединений и обнаружены соединения с выраженной противосудорожной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 VX с рабочей частотой 300.077 и 75.462 МГц в растворе ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Отнесение сигналов выполнено на основании данных 2D спектров DEPT и HMQC. За хо-

дом реакции следили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявители – KMnO_4 и пары иода. ГХ-Анализ проведен на приборе ЛХМ-80МД (коллонка 1.5 м, 10% carboxax-20M на инертоне AW-NMDC, газ-носитель – гелий, 40 мл/мин, температура детектора – 250°C, испарителя – 200°C.

В ходе исследований использовали пропаргилбромид (Aldrich).

Общая методика получения соединений **2а–к**.

К раствору 10 ммоль гидроксида калия в 10 мл воды прибавляли 10 ммоль соединения **1а–к** и 30 мл этанола. К полученному раствору при перемешивании при комнатной температуре прибавляли 10 ммоль пропаргилбромида. Смесь перемешивали в течение 6 ч. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(проп-2-ин-1-илтио)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (2а). Выход 2.6 г (77%), т. пл. 158–160°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 с (6H, Me_2), 2.56 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.70 уш. с (2H, CH_2), 3.34–3.38 м (4H) и 3.72–3.76 м (4H, CH_2 , морфолин), 3.94 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц), 4.49 уш. с (2H, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.6, 26.3, 37.9, 48.8, 58.7, 65.8, 69.3, 71.5, 79.3, 98.1, 114.1, 115.6, 147.7, 156.6, 157.7. Найдено, %: С 62.89; Н 6.13; N 12.28; S 9.30. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.95; Н 6.16; N 12.23; S 9.34.

3,3-Диметил-8-(пиперидин-1-ил)-6-(проп-2-ин-1-илтио)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (2б). Выход 2.4 г (70%), т. пл. 134–135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 с (6H, Me_2), 1.66–1.72 м (6H, CH_2), 2.54 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.69 уш. с (2H, CH_2), 3.29–3.34 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.95 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц), 4.46 уш. с (2H, OCH_2). Найдено, %: С 66.9; Н 6.53; N 12.36; S 9.35. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.83; Н 6.79; N 12.31; S 9.39.

3,3-Диметил-8-(пиперазин-1-ил)-6-(проп-2-ин-1-илтио)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (2в). Выход 2.6 г (76%), т. пл. 128–130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 с (6H, Me_2), 2.56 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.69 уш. с (2H, CH_2), 2.89–2.93 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.97 уш. с (1H, NH), 3.30–3.34 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.95 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц), 4.47 уш. с (2H, OCH_2). Спектр ЯМР

^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.6 (CH_2), 26.3 (Me_2), 37.9 (SCH_2), 45.1 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 49.3 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 58.8 (OCH_2), 69.3 (CMe_2), 71.6 ($\equiv\text{CH}$), 79.3 ($\equiv\text{C}$), 97.5 (CCN), 114.3, 115.4 (CN), 147.5, 156.5, 158.0. Найдено, %: С 63.21; Н 6.46; N 16.28; S 9.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 63.13; Н 6.48; N 16.36; S 9.36.

3,3-Диметил-8-(пирролидин-1-ил)-6-(проп-2-ин-1-илтио)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (2г). Выход 3.1 г (94%), т. пл. 119–120°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 с (6H, Me_2), 1.92–2.00 м (4H, CH_2), 2.51 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.62 уш. т (2H, CH_2 , $J = 1.2$ Гц), 3.66–3.73 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.92 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц), 4.74 т (2H, OCH_2 , $J = 1.2$ Гц). Найдено, %: С 65.93; Н 6.49; N 12.91; S 9.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.02; Н 6.46; N 12.83; S 9.79.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(проп-2-ин-1-илтио)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2д). Выход 2.2 г (70%), т. пл. 159–160°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.67–1.77 м (2H) и 1.79–1.89 м (2H, CH_2), 2.53 уш. т (2H, CH_2 , $J = 6.0$ Гц), 2.54 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.83 уш. т (2H, CH_2 , $J = 6.5$ Гц), 3.32–3.36 м (4H) и 3.72–3.76 м (4H, CH_2 , морфолин), 3.94 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.5, 21.1, 21.9, 25.7, 27.6, 48.7, 65.8, 71.4, 79.4, 98.8, 114.4, 118.7, 150.4, 155.4, 160.6. Найдено, %: С 65.23; Н 6.07; N 13.52; S 10.17. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 65.15; Н 6.11; N 13.41; S 10.23.

1-(Пиперидин-1-ил)-3-(проп-2-ин-1-илтио)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2е). Выход 2.9 г (93%), т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.66–1.74 м (8H) и 1.81–1.89 (2H, SCH_2), 2.52 уш. т (2H, CH_2 , $J = 6.1$ Гц), 2.52 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.81 уш. т (2H, $J = 6.5$ Гц), 3.28–3.33 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.95 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц). Найдено, %: С 69.53; Н 6.83; N 13.44; S 10.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 69.42; Н 6.80; N 13.49; S 10.30.

3-(Проп-2-ин-1-илтио)-1-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2ж). Выход 2.6 г (89%), т. пл. 128–130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.65–1.73 м (2H) и 1.75–1.84 м (2H, CH_2), 1.90–1.99 м (4H, CH_2), 2.49 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.67 уш. т (2H, CH_2 , $J = 6.1$ Гц), 2.75 уш. т (2H, CH_2 , $J = 6.4$ Гц), 3.62–3.73 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.92 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} ,

м. д.: 17.2, 20.9, 22.3, 25.0, 26.2, 27.9, 49.5, 71.3, 79.5, 94.4, 113.8, 115.3, 148.9, 155.0, 158.2. Найдено, %: С 68.72; Н 6.41; N 14.23; S 10.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.65; Н 6.44; N 14.13; S 10.78.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(проп-2-ин-1-илтио)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2з). Выход 2 г (73%), т. пл. 135–137°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.12 т. т (2H, CH_2 , $J = 7.6$, 7.2 Гц), 2.53 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.91 уш. т (2H, CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.94 уш. т (2H, CH_2 , $J = 7.2$ Гц), 3.64–3.68 м (4H) и 3.69–3.73 м (4H, CH_2), 3.90 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.9, 24.1, 31.8, 32.2, 46.5, 65.9, 71.4, 79.3, 92.6, 114.9, 119.2, 156.0, 156.1, 159.4. Найдено, %: С 64.28; Н 5.69; N 14.12; S 10.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 64.19; Н 5.72; N 14.04; S 10.71.

1-(Пиперидин-1-ил)-3-(проп-2-ин-1-илтио)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2и). Выход 2 г (71%), т. пл. 143–144°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.61–1.75 м (6H, CH_2), 2.11 т. т (2H, CH_2 , $J = 7.6$, 7.2 Гц), 2.50 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.89 уш. т (2H, CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.93 уш. т (2H, CH_2 , $J = 7.2$ Гц), 3.63–3.68 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.91 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.7, 24.1, 25.5, 31.8, 32.5, 47.1, 71.3, 79.3, 91.6, 115.1, 118.7, 156.0, 156.0, 158.9. Найдено, %: С 68.57; Н 6.47; N 14.21; S 10.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.65; Н 6.44; N 14.13; S 10.78.

3-(Проп-2-ин-1-илтио)-1-(пирролидин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2к). Выход 2.2 г (74%), т. пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.93–2.01 м (4H, CH_2), 2.07 т. т (2H, CH_2 , $J = 7.7$, 7.3 Гц), 2.49 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.6$ Гц), 2.86 уш. т (2H, CH_2 , $J = 7.7$ Гц), 3.16 уш. т (2H, CH_2 , $J = 7.3$ Гц), 3.73–3.79 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.93 д (2H, SCH_2 , $J = 2.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.5, 23.4, 24.7, 31.5, 31.7, 47.6, 71.3, 79.6, 89.7, 115.5, 116.9, 154.2, 156.3, 157.4. Найдено, %: С 67.70; Н 6.08; N 14.92; S 11.25. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 67.81; Н 6.05; N 14.83; S 11.32.

Общая методика получения соединений 3б, г, ж, з. К раствору 4 ммоль ацетата ртути(II) в 10 мл ТГФ по каплям прибавляли 4 ммоль соединения 2б, г, ж или з и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Отдельно к

7 мл ацетилацетона добавляли 104 мг (4.5 моль) натрия и интенсивно перемешивали 30 мин. К полученному раствору прибавляли заранее приготовленный комплекс ацетата ртути(II) и соединения **2**. При этом окраска менялась с желтой на красную. Смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре. Восстановительное демеркурирование проводили добавлением раствора 76 мг (2 ммоль) порошкообразного боргидрида натрия в 10 мл 3 М. гидроксида натрия. Смесь перемешивали 2 ч и оставляли на ночь. Отгоняли ТГФ, затем по каплям, не допуская перегрева, прибавляли 25 мл воды, перемешивали 30 мин и экстрагировали CCl_4 . Отфильтровывали ртуть, экстракты сушили сульфатом магния. После удаления CCl_4 выделяли производные **3б**, г, ж, з.

6-[(3-Ацетил-4-гидрокси-2-метилпент-3-ен-1-ил)тио]-3,3-диметил-8-(пиперидин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3б). Выход 0.776 г (44%), т. пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 с (6H, Me_2), 1.65–1.72 м (6H, CH_2 , пиперидин), 2.08 с (6H, COCH_3), 2.68 уш. с (2H, CH_2), 3.21–3.27 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 4.11 д (2H, SCH_2 , $J = 0.8$ Гц), 4.46 уш. с (2H, OCH_2), 5.11 д (1H, $=\text{CH}$, $J = 1.8$ Гц), 5.59 д. т (1H, $=\text{CH}$, $J = 0.8$, 1.8 Гц), 16.54 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 2.29 (2 CH_3), 23.8 (CH_2), 25.4 (2 CH_2), 26.3 (2 CH_3), 36.1 (CH_2), 37.9 (CH_2), 49.7 (2C, NCH_2), 58.7 (OCH_2), 69.3 (OC), 98.3 (CCN), 112.9 (CN), 114.4, 116.0, 121.1 ($=\text{CH}_2$), 140.3, 147.5, 157.2, 158.5, 189.7 (2CO). Найдено, %: C 65.70; H 7.18; N 9.92; S 8.25. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.28; H 7.08; N 9.52; S 8.29.

6-[(3-Ацетил-4-гидрокси-2-метилпент-3-ен-1-ил)тио]-3,3-диметил-8-(пирролидин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3г). Выход 0.635 г (40%), т. пл. 138–140°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 с (6H, Me_2), 1.93–1.98 м (4H, CH_2), 2.08 с (6H, COCH_3), 2.62 уш. с (2H, CH_2), 3.61–3.66 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 4.08 д (2H, SCH_2 , $J = 0.8$ Гц), 4.71 уш. с (2H, OCH_2), 5.11 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J = 1.8$ Гц), 5.57 д. т (1H, $=\text{CH}_2$, $J = 1.8$, 0.8 Гц), 16.56 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.0, 24.8, 25.9, 36.0, 38.0, 49.2, 59.4, 68.7, 94.4, 111.3, 113.0, 115.3, 121.2, 140.3, 145.8, 155.0, 157.0, 189.9. Найдено, %: C 64.70; H 6.90; N 9.90; S

7.58. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 64.61; H 6.84; N 9.83; S 7.50.

3-[(3-Ацетил-4-гидрокси-2-метилпент-3-ен-1-ил)тио]-1-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3ж). Выход 0.746 г (47%), т. пл. 150–152°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.64–1.73 м (2H, CH_2), 1.75–1.84 м (2H, CH_2CH_2), 1.92–1.96 м (4H, CH_2), 2.07 с (6H, COCH_3), 2.63 уш. т (2H, CH_2 , $J = 6.0$ Гц), 2.74 уш. т (2H, CH_2 , $J = 6.3$ Гц), 3.60–3.65 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 4.07 д (2H, SCH_2 , $J = 0.8$ Гц), 5.09 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J = 1.8$ Гц), 5.56 д. т (1H, $=\text{CH}$, $J = 1.8$, 0.8 Гц), 16.55 с (1H, OH). Найдено, %: C 66.70; H 6.88; N 10.92; S 8.25. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 66.47; H 6.85; N 10.57; S 8.07.

3-[(3-Ацетил-4-гидрокси-2-метилпент-3-ен-1-ил)тио]-1-(морфолин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (3з). Выход 0.622 г (39%), т. пл. 155–156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.07 с (6H, COCH_3), 2.06–2.16 м (2H, CH_2), 2.90 т (2H, CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.94 т (2H, CH_2 , $J = 7.2$ Гц), 3.57–3.63 м (4H) и 3.67–3.73 м (4H, CH_2 , морфолин), 4.07 д (2H, SCH_2 , $J = 0.8$ Гц), 5.10 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J = 1.8$ Гц), 5.56 д. т (1H, $=\text{CH}_2$, $J = 1.8$, 0.8 Гц), 16.56 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.9, 24.1, 31.8, 32.3, 36.6, 46.5, 65.8, 93.7, 112.9, 115.0, 119.6, 121.0, 140.3, 156.1, 156.8, 159.4, 189.7. Найдено, %: C 63.70; H 6.39; N 10.90; S 8.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 63.13; H 6.31; N 10.52; S 8.03.

Биологические эксперименты проведены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных 1986 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buchanan J.G., Craven D. A., Wightman R.H., Harnden M.R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1991. Vol. 1. P. 195. doi 10.1039/P19910000195
2. Chakrabort A.K., Gopalakrishnan B., Sobia M.E., Malde A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. Vol. 13. N 8. P. 1403. doi 10.1016/S0960-894X(03)00172-0
3. Taltavull J., Cracia J., Gavalda A., Anders H., Cordoba M., Miralpeix M., Vilella D., Beleta J., Ryder H., Pages L. // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. N 19. P. 6912. doi 10.1021/jm100524j

4. Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Овакимян Д.А., Тер-Захарян Ю.З. // Хим.-фарм. ж. 1993. Т. 11. С. 29; *Paronikyan E.G., Mirzoyan G.V., Noravyan A.S., Novakimyan D.A., Ter-Zakharayan J.Z.* // Russ. Pharm. Chem. J. 1993. Vol. 27. N 11. P. 759. doi 10.1007/BF00780403
5. Баданян Ш.О., Чобанян Ж.А., Тиракян М.Р., Даниелян А.О. // ХГС. 1998. Т. 34. № 7. С. 904; *Badanyan Sh.O., Chobanyan Zh.A., Tirakyan M.R., Danielyan A.O.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1998. Vol. 34. N 7. P. 781. doi 10.1007/BF02251682
6. Обосян Н.Г., Бальян К.В., Нерсисян Р.С., Саргсян А.Б., Чобанян Ж.А. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 5. С. 746; *Hobosyan N.G., Balyan K.V., Nersisyan H.S., Sargsyan H.B., Chobanyan Zh.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 5. P. 1011. doi 10.1134/S1070363216050042
7. Бальян К.В., Генджоян Л.М., Акопян В.В., Обосян Н.Г., Чобанян Ж.А. // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 11. С. 1800; *Balyan K.V., Gendzhoyan L.M., Akopyan V.V., Hobosyan N.G., Chobanyan Zh.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 11. P. 2098. doi 10.1134/S1070363214110097
8. Обосян Н.Г., Бальян К.В., Петросян А.Л., Саргсян А.Б., Чобанян Ж.А., Нерсисян Р.С. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 8. С. 1253; *Hobosyan N.G., Balyan K.V., Petrosyan A.L., Sargsyan A.B., Chobanyan Zh.A., Nersisyan H.S.* // Russ. J. Org Chem. 2018. Vol. 54. N 8. P. 1268. doi 10.1134/S1070428018080262
9. Vogel H.G., Vogel W.H. Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / Ed. H.E.Vogel. Berlin: Springer, 2008. P. 569.

Synthesis of New Fused Thiopyridines and Their Reaction with Acetylacetone in The Presence of Mercury(II) Acetate

N. G. Hobosyan*, K. V. Balyan, R. S. Nersisyan, A. B. Sargsyan, V. M. Kobalyan, Sh. Sh. Dashyan, I. M. Nazaryan, and E. G. Paronikyan

Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, pr. Azatutyun 26, Yerevan, 0014 Armenia

**e-mail: ninahobosyan@mail.ru*

Received March 12, 2019; revised March 12, 2019; accepted March 14, 2019

The method of synthesis of fused thiopyridines by *S*-alkylation of the corresponding pyridine thiones with propargyl bromide was proposed. Fused enol tautomers were obtained by the reaction of the obtained thiopropargyl pyridine compounds with acetylacetone in the presence of mercury(II) acetate followed by the reduction of intermediate organomercury compounds with alkali solution of sodium borohydride. Neurotropic activity of the synthesized compounds was studied; compounds with pronounced anticonvulsant activity were found.

Keywords: acetylacetone, mercury(II) acetate, mercuration, demercuration, tautomers, thiopyridines