

СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЕВОЙ СОЛИ 2-АМИНО-4-(2-ХЛОРФЕНИЛ)-6-(ДИЦИАНОМЕТИЛ)-1,4- ДИГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛА

© 2022 г. А. О. Курскова^a, В. В. Доценко^{b,c,*}, К. А. Фролов^a, Н. А. Аксенов^c, И. В. Аксенова^c,
Б. С. Кривоколыско^d, А. А. Пересыпкина^e, Е. А. Чигорина^{f,g}, С. Г. Кривоколыско^{a,d}

^a Лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени Владимира Даля,
Луганск, 91034 Луганская народная республика

^b Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^c Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

^d Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки,
Луганск, 91045 Луганская народная республика

^e Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

^f Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» – ИРЕА, Москва, 107076 Россия

^g Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 6 января 2022 г.

После доработки 15 февраля 2022 г.

Принято к печати 17 февраля 2022 г.

При последовательном взаимодействии 2-хлорбензальдегида, цианотиоацетамида и димера малонитрила в присутствии избытка N-метилморфолина получена N-метилморфолиниевая соль 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила. Полученная соль вступает в реакцию Манниха с первичными аминами и избытком формальдегида с образованием замещенных 2-алкиламино-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрилов. Строение ключевых структур подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил, аминометилирование, 1,4-дигидропиридины, расчетная биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22050067, **EDN:** CJMJEQ

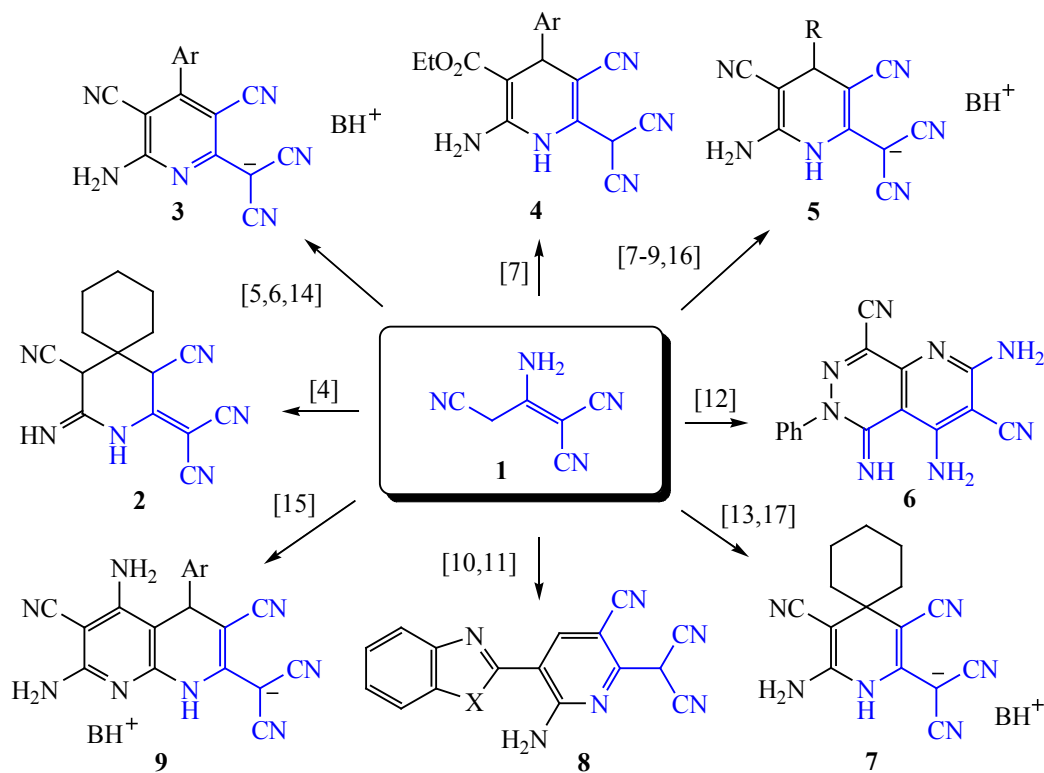
Легко доступный [1] по реакции димеризации малонитрила 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил **1** является реакционноспособным метиленактивным нитрилом и широко используется в разного рода реакциях циклизации (обзорные работы см. [2,3]). В реакциях с непредельными нитрилами или их предшественниками димер малонитрила образует частично насыщенные и/или полифункциональные производные 2-(дицианометил)- и 2-(дицианометил)пиридина **2–9** [4–17] (схема 1).

Несмотря на богатые синтетические возможности, следует отметить относительную немно-

гочисленность данных по получению подобных производных пиридина [2, 3]. Потенциал практического использования таких соединений можно рассматривать как в значительной мере нереализованный. Так, сообщается об антираковом [18], моллюскоцидном [8] и антибактериальном [19, 20] действии ряда 2-(дицианометил)пиридинов. В работах [21–23] описан ряд 3-циано-2-(дицианометил)пиридинов с выраженными флуоресцентными и фотолюминесцентными свойствами.

Продолжая наши исследования в области химии димера малонитрила [24–28], мы решили получить новые функциональные производные

Схема 1.



B = основание (морфолин, N-метилморфолин).

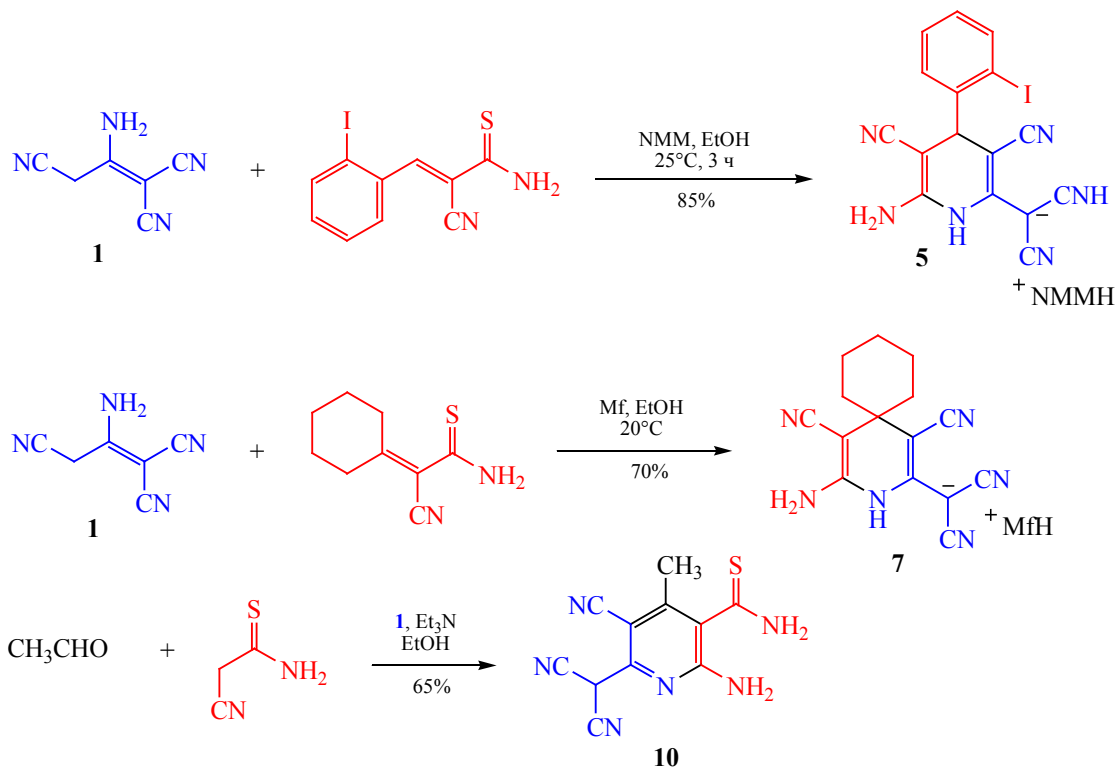
2-(дицианометил)пиридина и изучить свойства полученных продуктов. Ранее в работах [13, 17] было показано, что 2-цианотиоацриламида способны реагировать с димером малонитрила в присутствии оснований с элиминированием сероводорода и образованием дицианометанидов **5** (Ar = 2-IC₆H₄) и **7** (схема 2). С другой стороны, в работе [29] имеются сведения о том, что трехкомпонентное взаимодействие ацетальдегида, димера **1** и цианотиоацетамида ведет к образованию тиоамида **10**.

Нами установлено, что последовательное взаимодействие 2-хлорбензальдегида, цианотиоацетамида [30, 31] и димера малонитрила **1** в EtOH в присутствии избытка N-метилморфолиновой соли 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **11** с выходом 68% (схема 3). Данная реакция включает в себя промежуточное обра-

зование 3-(2-хлорфенил)-2-цианопроп-2-ентиамида **12** [32] по Кнёвенагелю, присоединение по Михаэлю аниона димера малонитрила и циклоконденсация аддукта **13** с элиминированием H₂S в целевую соль **11**.

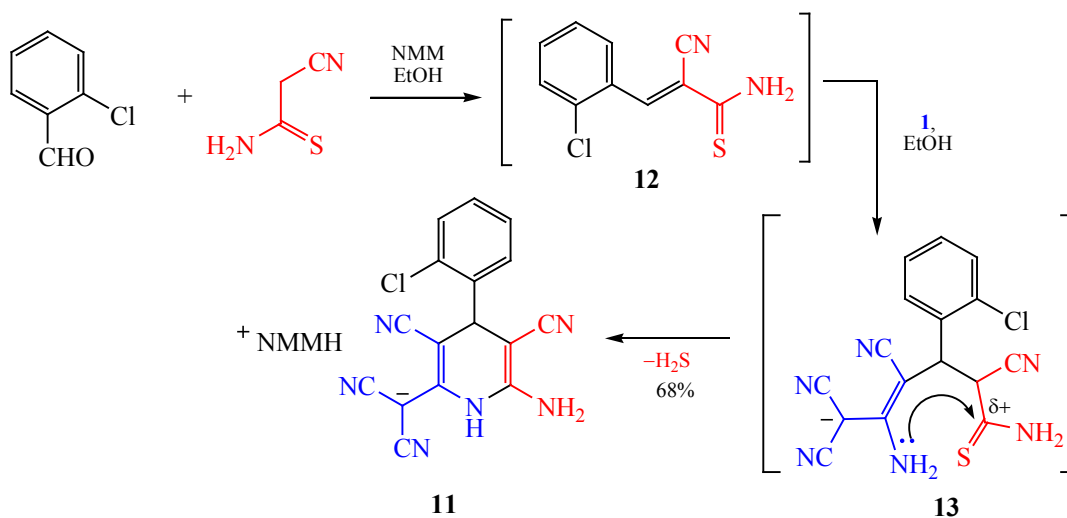
Ранее нами было установлено, что аминотетрагидропиридин-2-тиолатов и -селенолатов **14** – под действием избытка HCHO и первичных аминов приводит к образованию производных новой трициклической системы, 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ена **15** [33, 34]. Некоторые из соединений **15** обнаружили антивирусное действие в отношении вируса клещевого энцефалита [35]. В то же время, реакция Манниха с участием 2-(дицианометил)пиридина **2** в аналогичных условиях [4] дает только производные 2-(дицианометил)-3,7-диазабициклонон-3-ена **16** (схема 4).

Схема 2.



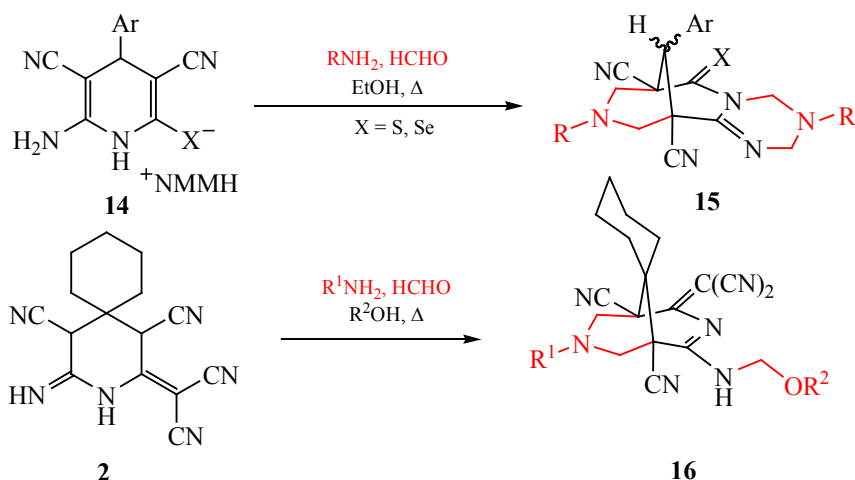
NMM = N-метилморфолин; Mf = морфолин.

Схема 3.



NMM = N-метилморфолин; Mf = морфолин.

Схема 4.



Представлялось целесообразным изучить поведение дицианометанида **11** в условиях реакции Манниха. Найдено, что при кратковременном кипячении соединения **11** с двукратным (либо эквимольным) количеством первичного амина и избытком 37%-ного водного НСНО в различных спиртах (MeOH, EtOH, PrOH, *i*-PrOH, BuOH) образуются продукты алкоксиметилирования/аминометилирования – замещенные 2-(R-амино)-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрилы **17** и **18** с умеренными выходами (41–69%) (схема 5).

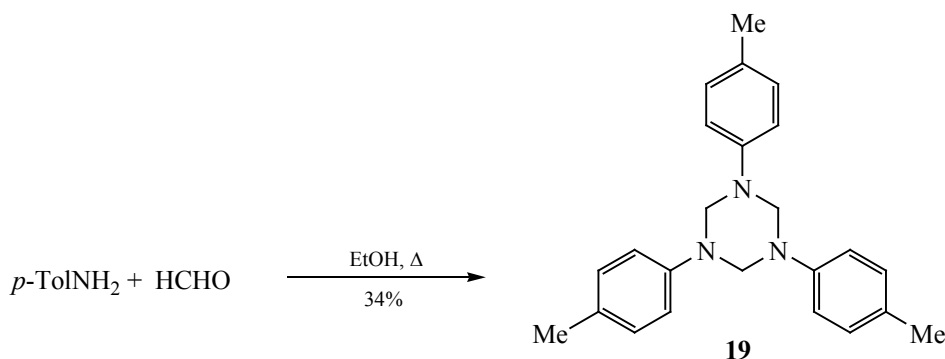
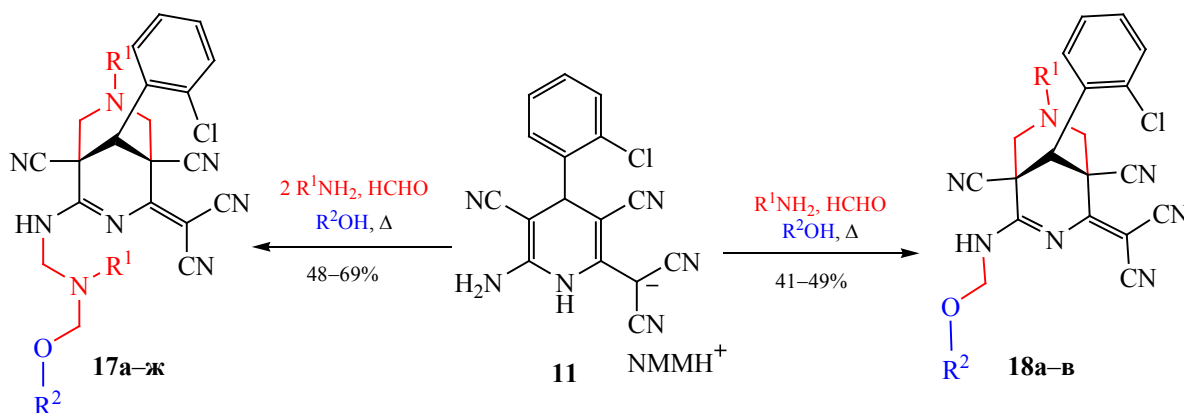
В реакцию вступают как алифатические, так и ароматические амины. Предположительно, в каждом случае процесс начинается с аминотетилирования по наиболее активным нуклеофильным положениям 3 и 5 соединения **11** с формированием 3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-еновой системы. Выбор направления реакции в пользу образования продуктов **17** либо **18** определяется, по-видимому, наличием либо отсутствием избытка амина в реакционной среде. Замыкания 1,3,5-триазинового цикла не наблюдается ни в одном из случаев. По нашему мнению, это связано с низкой нуклеофильностью эндоциклического атома азота, обусловленной сильным электроноакцепторным влиянием дицианометиленового фрагмента. Природа используемых аминов и выбранных растворителей не оказывают принципиального влияния на регио-направленность процесса аминотетилирования. В

то же время, при введении в реакцию с солью **11** *para*-толуидина в этаноле был выделен известный [36] продукт его взаимодействия с формальдегидом – 1,3,5-три(4-метилфенил)-1,3,5-пергидротриазин **19**. Однако следует отметить, что соединение **19** само по себе также является аминотетилирующим агентом и может успешно выступать в этом качестве в отсутствие каких-либо катализаторов (см., например, недавние примеры в обзорной работе [37]). Отсутствие взаимодействия с соединением **11** можно объяснить относительно невысокой растворимостью 1,3,5-пергидротриазина **19** в водном спирте и выведением из сферы реакции.

Строение соединений **17–19** было установлено с привлечением методов масс-спектропии и ЯМР-спектропии на ядрах ^1H и ^{13}C (DEPTQ), а также ИК спектроскопии. Помимо этого, соединение **17в** было изучено с привлечением метода рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонаны (биспидины) и родственные соединения находят широкое применение как биологически активные соединения [38, 39], комплексообразователи для металлов [40], радионуклидов [41], как исходные реагенты для синтеза природных соединений [42], материалы для получения изображений в позитронно-эмиссионной томографии [43], платформы для хиральных катализаторов [44, 45]. В последнее время производные 3,7-диазабициклононана успешно использовались как исходные шаблоны

Схема 5.



$R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$ (**17a**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Pr}$ (**17б**); $R^1 = \text{фурфурил}$, $R^2 = \text{Et}$ (**17в**); $R^1 = \text{фурфурил}$, $R^2 = \text{Me}$ (**17г**); $R^1 = \text{фурфурил}$, $R^2 = \text{Bu}$ (**17д**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Et}$ (**17е**); $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{Et}$ (**17ж**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$ (**18a**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = i\text{-Pr}$ (**18б**); $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = i\text{-Pr}$ (**18в**).

для конструирования сложных супрамолекулярных ансамблей [46–49]. Недавно среди биспидинов обнаружили субмикромольные ингибиторы главной протеазы SARS-CoV-2 [50]. Исходя из вышесказанного, представлялось целесообразным исследовать профиль возможной биологической активности новых соединений средствами молекулярного докинга. Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [51] на базе веб-сервера GalaxyWeb [52, 53]. 3D-структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using

docking. В табл. S1 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по каждому из соединений **17a–ж**, **18a–в** для 20 комплексов мишень-лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S1, общими рецепторами для соединений **17a–ж**, **18a–в** являются фактор свертываемости крови XI (PDB ID 5e2p) и эфринный рецептор (ephrin type-A receptor 2, PDB ID 5ia5), играющий важное значение в патогенезе некоторых форм рака (меланома, саркома Капоши). Трехмерная визуализация результатов докинга реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [54, 55] и представлена на рис. 2. В целом,

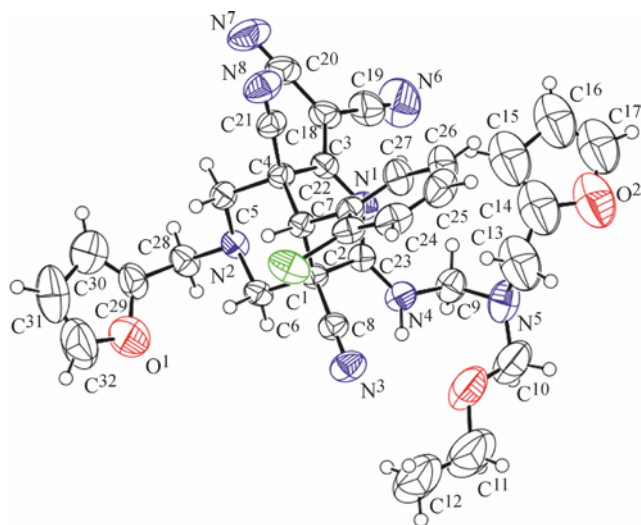


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **17в**. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50%-ной вероятности нахождения атома.

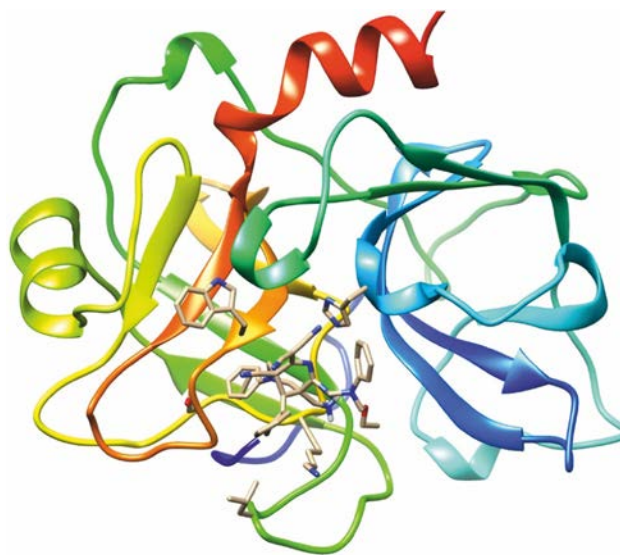


Рис. 2. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса для соединения **17е** и фактора свертываемости крови XI (PDB ID 5e2p).

соединения **17а–ж**, **18а–в** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения и терапии онкологических заболеваний и заболеваний кровеносной системы.

Таким образом, нами был предложен метод синтеза ранее не описанной N-метилморфолиновой соли 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила и изучено ее аминотиммирование. Установлено, что реакция протекает с участием молекул растворителя и образованием производных 4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрила. Образование конденсированных производных 1,3,5-триазина не отмечено. Для синтезированных соединений методом молекулярного докинга определены возможные протеиновые мишени.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений были записаны на ЯМР спектрометре Bruker DPX-400 (400.40 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C , 40.55 МГц – ^{15}N) в ДМСО- d_6 . Внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спек-

трометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза. Масс-спектры получены на приборе MX1321 с использованием системы прямого ввода образца при температуре камеры ионизации 200 °С и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ проводили на С,Н,Н-анализаторе Carlo Erba 1106, погрешность измерения $\pm 0.4\%$. Контроль чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Для синтезов использовали коммерчески доступные реагенты, цианотиоацетамид [56] и димер малонитрила **1** [1] получены по известным методикам.

N-Метилморфолиновая соль 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила (11). Смесь 0.84 мл (7.5 ммоль) 2-хлорбенальдегида, 0.75 г (7.5 ммоль) цианотиоацетамида и 1 капли N-метилморфолина в 15–20 мл этанола перемешивали при 20 °С. Через 10 мин к полученной оранжевой суспензии 3-(2-хлорфенил)-2-цианотиоакриламида **12** прибавляли 1.00 г (7.5 ммоль) димера малонитрила **1** и 1.5 мл (15 ммоль) N-метилморфолина. После растворения всех исходных компонентов

реакционную массу перемешивали 2 ч при 20°C и оставляли на 12 ч. Образовавшийся осадок дицианометанида **11** отфильтровывали, промывали холодным EtOH, сушили 3 ч при 60°C. Выход 68%, серо-бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2217 ш, 2193 ш (C≡N), 3325 ш (N–H, N⁺–H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.78 с (3H, Me), 3.17–3.20 м (4H, CH₂NCH₂), 3.73–3.76 м (4H, CH₂OCH₂), 4.56 с (1H, C⁴H), 6.03 уш. с (2H, NH₂), 7.19–7.22 м, 7.30–7.35 м (по 2H, Ar), 7.85 с (1H, NH), 8.13 с (1H, N⁺H, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (DMCO-*d*₆), δ _C, м. д.: 38.4* (C⁴), 42.6* (Me), 52.7 (CH₂NCH₂), 55.1 (C³), 63.4 [C(C≡N)₂], 63.5 (CH₂OCH₂), 65.5 (C⁵), 114.2 (C³C≡N), 120.8 (C≡N), 121.2 (C≡N), 121.6 (C≡N), 127.8* (CH-Ar), 128.2* (CH-Ar), 129.1* (CH-Ar), 130.0* (CH-Ar), 131.1 (C¹-Ar), 144.0, 147.5 (CCl, C²), 151.2 (C⁶). Здесь и далее *звездочкой* отмечены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 59.61; H 4.67; N 23.03. C₂₁H₂₀ClN₇O. Вычислено, %: C 59.79; H 4.78; N 23.24. *M* 421.9.

Общая методика получения соединений 17–19. Смесь 0.84 г (2 ммоль) соли **11**, 4 ммоль (для **17** или **19**) или 2 ммоль (для **18**) соответствующего первичного амина, 3.5 мл 37%-ного водного HCHO в 20 мл спирта (MeOH, EtOH, PrOH, *i*-PrOH либо BuOH) доводили до кипения и полной гомогенизации. Горячий раствор фильтровали через бумажный фильтр и оставляли на 24–72 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали этанолом, сушили 3 ч при 60°C.

7-Метил-2-({метил(этоксиметил)амино}метил)амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17а). Выход 57%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 191–193°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2173 ср (C≡N), 2205 ср (C≡N), 2248 ср (C≡N), 3320 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.05 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 6.9 Гц), 2.30–2.36 м (6H, 2MeN), 2.71–2.96 м (2H, C⁶H, C⁸H), 3.15–3.26 м (2H, C⁶H, C⁸H), 3.43 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 6.9 Гц), 4.31–4.33 м (2H, NCH₂N), 4.51–4.72 м (3H, NCH₂O, C⁹H), 7.08–7.15 м (1H, Ar), 7.36–7.49 м (2H, Ar), 7.58–7.65 м (1H, Ar), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтеро-

обмена). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (DMCO-*d*₆), δ _C, м. д.: 18.6* (CH₃CH₂O), 40.4, 41.6 (C¹, C⁵), 43.7* (MeN), 46.7* (MeN), 47.9* (C⁹), 56.0, 59.9 (C⁶, C⁸), 60.8 (CH₃CH₂O), 60.9 [C(C≡N)₂], 65.9 (NCH₂N), 78.1 (NCH₂O), 113.9 (C≡N), 114.6 (C≡N), 115.1 (C≡N), 115.2 (C≡N), 127.8* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.9* (CH-Ar), 131.1 (C¹-Ar), 131.3* (CH-Ar), 135.5 (CCl), 161.9 (C²), 168.5 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 432 (4) [M – EtO]⁺, 431 (13) [M – EtO – 1]⁺, 376 (7) [M – EtOCH₂N(Me)CH₂ + 1]⁺, 307 (10) [M – EtOCH₂N(Me)CH₂NH – CH₂N(Me)CH₂ + 4]⁺. Найдено, %: C 60.35; H 2.65; N 23.32. C₂₄H₂₅ClN₈O. Вычислено, %: C 60.44; H 5.28; N 23.49. *M* 477.0.

7-Метил-2-({метил(пропоксиметил)амино}метил)амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17б). Выход 48%, ярко-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2167 ср (C≡N), 2195 ср (C≡N), 2225 ср (C≡N), 3323 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 0.82 т (3H, CH₃CH₂CH₂O, ³J_{NH} 7.5 Гц), 1.39–1.42 м (2H, CH₃CH₂CH₂O), 2.30–2.35 м (6H, MeN), 2.63–2.95 м (2H, C⁶H, C⁸H), 3.15–3.33 м (4H, C⁶H, C⁸H, CH₃CH₂CH₂O), 4.31–4.36 м (2H, NCH₂N), 4.49–4.77 м (3H, NCH₂O, C⁹H), 7.07–7.14 м (1H, Ar), 7.38–7.50 м (2H, Ar), 7.58–7.67 м (1H, Ar), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Из-за низкой растворимости соединения в DMCO-*d*₆ информативный спектр ЯМР ¹³C DEPTQ получить не удалось. Найдено, %: C 60.94; H 5.41; N 22.58. C₂₅H₂₇ClN₈O. Вычислено, %: C 61.16; H 5.54; N 22.82. *M* 491.0.

7-(2-Фурилметил)-2-({2-фурилметил(этоксиметил)амино}метил)амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17в). Выход 68%, оранжевый кристаллический порошок, т. пл. 161–163°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2185 ср (C≡N), 2197 ср (C≡N), 2220 ср (C≡N), 2250 ср (C≡N), 3330 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.05 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 7.1 Гц), 3.25–3.42 м (4H, C⁶H₂, C⁸H₂), 3.44 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 7.1 Гц), 3.61–3.93 м (4H, NCH₂-фурил), 4.14–4.34 м (2H, NCH₂N), 4.49–5.03 м (3H, NCH₂O, C⁹H), 6.25–6.44 м (4H, фурил), 7.04–7.65 м (6H, Ar, фурил), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообме-

на). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 18.6* (MeCH₂O), 40.7, 45.8 (C¹, C⁵), 46.9* (C⁹), 51.1 (CH₂-фурил), 56.0, 58.2 (C⁶, C⁸), 60.9 [C(C≡N)₂], 62.4 (MeCH₂O), 66.1 (NCH₂N), 83.2 (NCH₂O), 109.5*, 110.5* (C³, C⁴-фурил), 113.4 (C≡N), 114.4 (C≡N), 115.0 (C≡N), 115.1 (C≡N), 128.2*, 128.7*, 130.7* (CH-Ar), 130.9 (C¹-Ar), 131.3* (CH-Ar), 135.4 (C-Cl), 142.6*, 143.2* (C⁵-фурил), 149.8 (C²-фурил), 161.8 (C²), 168.5 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 564 (14) [M – EtO]⁺, 563 (28) [M – EtO – 1]⁺, 454 (8) [M – EtOCH₂NCH₂-фурил – 1]⁺, 442 (9) [M – EtOCH₂N(CH₂-фурил)CH₂ + 1]⁺. Найдено, %: C 62.82; H 4.58; N 18.16. C₃₂H₂₉ClN₈O₃. Вычислено, %: C 63.10; H 4.80; N 18.40. *M* 609.1.

2-({[Метоксиметил(2-фурилметил)амино]метил}амино)-7-(2-фурилметил)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17г). Выход 59%, оранжевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 158–160°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2167 ср (C≡N), 2200 ср (C≡N), 2245 ср (C≡N), 3310 ш (N–H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.27–3.44 м (7H, C⁶H₂, C⁸H₂, MeO), 3.62–3.92 м (4H, NCH₂-фурил), 4.13–4.34 м (2H, NCH₂N), 4.39–5.10 м (3H, NCH₂O, C⁹H), 6.19–6.45 м (4H, фурил), 7.06–7.64 м (6H, Ar, фурил), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 40.8, 41.7 (C¹, C⁵), 46.9* (MeO), 47.1* (C⁹), 51.1 (CH₂-фурил), 57.8, 58.2 (C⁶, C⁸), 60.9 [C(C≡N)₂], 66.3 (NCH₂N), 81.6 (NCH₂O), 109.5*, 110.5* (C³, C⁴-фурил), 113.8 (C≡N), 114.6 (C≡N), 115.0 (C≡N), 115.1 (C≡N), 127.9* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.7* (CH-Ar), 131.0 (C¹-Ar), 131.3* (CH-Ar), 135.4 (C-Cl), 143.1*, 143.3* (C⁵-фурил), 149.8 (C²-фурил), 161.8 (C²), 168.5 (C⁴). Найдено, %: C 62.38; H 4.45; N 18.58. C₃₁H₂₇ClN₈O₃. Вычислено, %: C 62.57; H 4.57; N 18.83. *M* 595.1.

2-({[Бутоксиметил(2-фурилметил)амино]метил}амино)-7-(2-фурилметил)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17д). Выход 63%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 145–147°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2165 ср (C≡N), 2193 ср (C≡N), 2225 ср (C≡N), 3375 ш (N–H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.85 т (3H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.25–1.29

м (2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.35–1.38 м (2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 3.24–3.42 м (6H, C⁶H₂, C⁸H₂, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 3.74–3.91 м (4H, NCH₂-фурил), 4.35 уш. с, 4.49 уш. с (2H, NCH₂N), 4.58 с (1H, C⁹H), 4.67–4.90 м (2H, NCH₂O), 6.23–6.45 м (4H, фурил), 7.05–7.64 м (6H, Ar, фурил), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.9* (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 18.7 (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 34.7 (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 40.9, 41.9 (C¹, C⁵), 46.9* (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 47.1* (C⁹), 51.1 (CH₂-фурил), 58.2, 60.4 (C⁶, C⁸), 61.1 (C(C≡N)₂), 68.4 (NCH₂N), 81.6 (NCH₂O), 109.4*, 110.4* (C³, C⁴-фурил), 113.8 (C≡N), 114.6 (C≡N), 115.0 (C≡N), 115.1 (C≡N), 127.9* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.7* (CH-Ar), 130.9 (C¹-Ar), 131.3* (CH-Ar), 135.4 (C-Cl), 143.2* (C⁵-фурил), 149.8 (C²-фурил), 161.8 (C²), 168.5 (C⁴). Найдено, %: C 63.94; H 5.08; N 17.34. C₃₄H₃₃ClN₈O₃. Вычислено, %: C 64.09; H 5.22; N 17.59. *M* 637.1.

7-Фенил-2-({[фенил(этоксиметил)амино]метил}амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17е). Выход 74%, коричневый мелкокристаллический порошок, т. пл. 155–157°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2175 ср (C≡N), 2195 ср (C≡N), 2247 ср (C≡N), 3390 ш (N–H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.06 т (3H, CH₃CH₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 3.43 к (2H, CH₃CH₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 4.02–4.11 м (2H, C⁶H, C⁸H), 4.24–4.36 м (2H, C⁶H, C⁸H), 4.55–4.93 м (5H, NCH₂N, C⁹H, NCH₂O), 6.77–7.67 м (14H, 3Ar), 10.19 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Из-за низкой растворимости соединения в ДМСО- d_6 информативный спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ получить не удалось. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 557 (6) [M – EtO + 1]⁺, 556 (6) [M – EtO]⁺, 555 (7) [M – EtO – 1]⁺, 495 (20) [M – Ph – Et]⁺, 452 (12) [M – EtOCH₂NPh]⁺, 451 (13) [M – EtOCH₂NPh – 1]⁺, 450 (25) [M – EtOCH₂NPh – 2]⁺. Найдено, %: C 67.71; H 4.69; N 18.45. C₃₄H₂₉ClN₈O₃. Вычислено, %: C 67.94; H 4.86; N 18.64. *M* 601.1.

7-Изопропил-2-({[изопропил(этоксиметил)амино]метил}амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17ж). Выход 69%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл.

189–192°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2177 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2200 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2197 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2250 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3330 ш ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 0.94–0.95 м (12H, $\text{Me}-i\text{-Pr}$), 1.05 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 1.10 м, 1.16 м (2H, NCH , $i\text{-Pr}$), 2.73–3.07 м (2H, C^6H , C^8H), 3.16–3.32 м (2H, C^6H , C^8H), 3.43 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 4.29–4.34 м (2H, NCH_2N), 4.51 уш. с (1H, C^9H), 4.71 м, 4.80 м (2H, NCH_2O), 7.08–7.14 м (1H, Ar), 7.39–7.47 м (2H, Ar), 7.58–7.64 м (1H, Ar), 9.78 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Из-за низкой растворимости соединения в $\text{DMCO}-d_6$ информативный спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ получить не удалось. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 488 (12) [$M - \text{EtO}$] $^+$, 487 (28) [$M - \text{EtO} - 1$] $^+$, 404 (14) [$M - \text{EtOCH}_2\text{N}(i\text{-Pr})\text{CH}_2 + 1$] $^+$. Найдено, %: C 63.00; H 6.14; N 20.89. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}$. Вычислено, %: C 63.09; H 6.24; N 21.02. M 533.1.

7-Метил-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-2-(этоксиметиламино)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (18a). Выход 44%, оранжевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 193–195°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2160 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2193 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2215 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3337 ш ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.11 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 2.34 уш. с (3H, MeN), 3.18–3.38 м (4H, C^6H_2 , C^8H_2), 3.51 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 4.54 с (1H, C^9H), 4.85 д, 5.08 д (2H, NCH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 9.9 Гц), 7.05 д. д (1H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 7.42–7.50 м (2H, Ar), 7.66 д. д (1H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 10.32 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 14.9* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 40.6, 42.2 (C^1 , C^5), 43.3* (MeN), 46.8* (C^9), 59.8, 60.8 [C^6 , C^8 , наложение сигнала с $\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 64.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 71.8 (NCH_2O), 113.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.8* (CH-Ar), 128.7* (CH-Ar), 130.8* (CH-Ar), 130.9 ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 131.5* (CH-Ar), 135.5 (CCl), 159.6 (C^2), 167.3 (C^4). Найдено, %: C 60.85; H 4.57; N 22.58. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 60.90; H 4.65; N 22.60. M 433.9.

2-(Изопропоксиметиламино)-7-метил-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (18б). Выход 49%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 172–174 °C. ИК спектр, ν ,

cm^{-1} : 2195 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2220 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3330 ш ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.03 д (6H, Me_2CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц), 2.48 с (3H, MeN), 2.66–2.92 м (2H, C^6H , C^8H), 3.08–3.28 м (2H, C^6H , C^8H), 3.76–3.78 м (1H, CH $i\text{-Pr}$), 4.31 уш. с (1H, C^9H), 4.47–4.76 м (2H, NCH_2O), 7.06–7.17 м (1H, Ar), 7.37–7.47 м (2H, Ar), 7.58–7.65 м (1H, Ar), 9.03 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 25.5 (2Me, $i\text{-Pr}$), 40.6, 40.8 (C^1 , C^5), 43.3 (MeN), 47.9 (C^9), 60.0*, 60.8* (C^6 , C^8), 60.9* [$\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 62.0 (CH, $i\text{-Pr}$), 85.9 (NCH_2O), 113.5* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.9* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.3* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117.7* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.9 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 130.8 (CH-Ar), 131.3 (CH-Ar), 131.7* ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 135.4* (CCl), 159.6* (C^2), 167.4* (C^4). Найдено, %: C 61.54; H 4.94; N 21.81. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 61.67; H 4.95; N 21.89. M 447.9.

7-Изопропил-2-(изопропоксиметиламино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (18в). Выход 41%, оранжевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 241–243°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2170 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2195 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3303 ш ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 0.95 м (6H, Me_2CHN), 1.03 д (6H, Me_2CHO , $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц), 2.61–2.92 м (2H, C^6H , C^8H), 3.08–3.27 м (2H, C^6H , C^8H), 3.34–3.36 м (1H, Me_2CHN), 3.75–3.78 м (1H, Me_2CHO), 4.33 уш. с (1H, C^9H), 4.51–4.54 м, 4.76–4.80 м (2H, NCH_2O), 7.07–7.18 м (1H, Ar), 7.38–7.48 м (2H, Ar), 7.57–7.64 м (1H, Ar), 9.88 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 17.4*, 18.4* (Me_2CHN), 25.5* (Me_2CHO), 41.1, 41.9 (C^1 , C^5), 47.7* (C^9), 53.3* (Me_2CHN), 55.3, 55.7 (C^6 , C^8), 62.0* (Me_2CHO), 63.3 [$\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 81.9 (NCH_2O), 113.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.0* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.8* (CH-Ar), 131.2* (CH-Ar), 131.3 ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 135.4 (CCl), 162.2 (C^2), 169.2 (C^4). Найдено, %: C 63.00; H 5.21; N 20.49. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 63.08; H 5.51; N 20.60. M 476.0.

1,3,5-Три(4-метилфенил)-1,3,5-триазиан (19). Выход 34 %, бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C (т. пл. 125°C [43]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 2.17 уш. с (9H, 3Me), 4.74 уш. с (6H, 3 CH_2), 6.94 д (6H, 3Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 6.99 д

(6H, 3Ar, $^3J_{\text{NH}}$ 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 20.1 (Me), 67.7* (CH₂), 117.0 (CH-Ar), 128.6* (C⁴-Ar), 129.4 (CH-Ar), 146.0* (C¹-Ar). Найдено, %: С 80.57; Н 7.59; N 11.59. C₂₄H₂₇N₃. Вычислено, %: С 80.63; Н 7.61; N 11.75. *M* 357.5.

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальный материал для кристалла соединения **17в** (C₃₂H₂₉ClN₈O₃) получен на дифрактометре Bruker APEX-II CCD при 296.15 К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [57] и ShelXD [58], и уточнена с помощью пакета SHELXL [59]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки **17в**: размер кристалла 0.32 × 0.3 × 0.29 мм, кристаллическая система триклинная, пространственная группа $P-1$, M 609.08; параметры ячейки: a 11.6884(7), b 12.1570(7), c 12.2224(7) Å, α 99.2520(10), β 113.6070(10), γ 93.6220(10)°, V 1555.00(16) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.301 г/см³; $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 0.170 мм⁻¹, $F(000)$ 636.0, область углов съемки θ 3.42–56.64°; интервалы индексов отражений: $-15 \leq h \leq 15$, $-16 \leq k \leq 16$, $-16 \leq l \leq 16$; число измеренных отражений 18091, число независимых отражений 7738 [R_{int} 0.0166], число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 7738, число уточняемых параметров 355, R -фактор [$I \geq 2\sigma(I)$]: R_1 0.0838, wR_2 0.2590, R -факторы по всем отражениям: R_1 0.1018, wR_2 0.2840, GOOF по F^2 1.072; $\Delta\rho_{\text{max}}$ и $\Delta\rho_{\text{min}}$ 0.95 и -0.87 e/Å³. Результаты PCA соединения **17в** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 2081885).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курскова Анна Олеговна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9014-3248>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Фролов Константин Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

Пересыпкина Анна Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2829-9860>

Чигорина Елена Анатольевна, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9398-1455>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Аналитические исследования выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – ИРЕА, а также научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45), а также Министерства образования и науки РФ (тема 0795-2020-0031).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22050067 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mittelbach M. // Monatsh. Chem. 1985. Vol. 116. N 5. P. 689. doi 10.1007/BF00798796
2. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y.
3. Shaabani A., Hooshmand S.E. // Mol. Divers. 2018. Vol. 22. N 1. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y.
4. Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н., Кривоколыско Д.С., Кривоколыско С.Г. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 6. С. 847; Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N., Krivokolys-

- ko D.S., Krivokolysko S.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 6. P. 971. doi 10.1134/S1070363221060037
5. Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско Б.С., Кривоколыско С.Г. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 8. С. 1198; *Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Akse-
nov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko B.S., Krivokolys-
ko S.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 8. P. 1471. doi 10.1134/S1070363221080089
 6. *Helmy N.M., El-Baih F.E.M., Al-Alshaikh M.A., Moustafa M.S.* // *Molecules*. 2011. Vol. 16. N 1. P. 298. doi 10.3390/molecules16010298
 7. *Fahmy S.M., Abd Allah S.O., Mohareb R.M.* // *Synthesis*. 1984. N 11. P. 976. doi 10.1055/s-1984-31045
 8. *Abdelrazek F.M., Michael F.A., Mohamed A.E.* // *Arch. Pharm.* 2006. Vol. 339. N 6. P. 305. doi 10.1002/ardp.200500259
 9. *Hafiz I.S.A., Rashad M.E.E., Mahfouz M.A.E., Elnagdi M.H.* // *J. Chem. Res. Miniprint*. 1998. N 11. P. 2946.
 10. *Fadda A., Refat H.* // *Monatsh. Chem.* 1999. Vol. 130. P. 1487. doi 10.1007/s007060050308
 11. *Zaki M.E.A., Fadda A.A., Samir K., Amer F.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2003. Vol. 39. P. 1242. doi 10.1023/B:COHC.0000008274.04008.c2
 12. *Kandeel Z.E.-S., Abdelrazek F.M., Elnagdi M.H.* // *Heterocycles*. 1986. Vol. 24. N 9. P. 2455. doi 10.3987/R-1986-09-2455.
 13. Шаранин Ю.А., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ЖОрХ. 1994. Т. 30. № 4. С. 581; *Sharanin Yu.A., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D.* // *Russ. J. Org. Chem.* 1994. Vol. 30. N 4. P. 620.
 14. *Fuentes L., Vaquero J.J., Soto J.L.* // *Synthesis*. 1982. Vol. 1982. N 4. P. 320. doi 10.1055/s-1982-29798
 15. *Bardasov I.V., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Belikov M.Yu.* // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. N 40. P. 5434. doi 10.1016/j.tetlet.2015.08.013
 16. *Elnagdi M.H., Harb A.F., Elghandour A.H.H., Hussien A.H.M., Metwally S.A.M.* // *Gazz. Chim. Ital.* 1992. Vol. 122. N 8. P. 299.
 17. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Доклады АН. 1997. Т. 355. № 1. С. 62; *Dyachenko V.D., Litvinov V.P.* // *Doklady Chem.* 1997. Vol. 355. N 1–3. P. 153.
 18. *Mohareb R.M., Abouzied A.S., Abbas N.S.* // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 17. N 14. P. 1951. doi 10.2174/1871520617666170725153523
 19. *El-Sayed E.H., Fadda A.A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 10. P. 2251. doi 10.1002/jhet.3276
 20. *Hassan M.I., Hassane A.* // *Egypt. J. Chem.* 2019. Vol. 62. Special Issue (Part 1) Innovation in Chemistry. P. 103. doi 10.21608/EJCHEM.2019.14725.1907
 21. *Ievlev M.Y., Mayorov N.S., Shishlikova M.A., Belikov M.Y., Bardasov I.N., Ershov O.V.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. Vol. 57. N 10. P. 1051. doi 10.1007/s10593-021-03021-2
 22. *Chunikhin S.S., Ershov O.V., Yatsenko A.V., Tafeenko V.A., Dmitrieva N.E., Ievlev M.Y.* // *CrystEngComm*. 2021. Vol. 23. N 15. P. 2816. doi 10.1039/D1CE00028D.
 23. *Ershov O.V., Chunikhin S.S., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A.* // *CrystEngComm*. 2019. Vol. 21. N 36. P. 5500. doi 10.1039/C9CE01089K
 24. Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Снизко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Мазена А.В., Магеррамов А.М. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 473; *Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolys-
ko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Mazera A.V., Magerramov A.M.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. N. 7. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
 25. *Tverdokhlebs N.M., Khoroshilov G.E., Dotsenko V.V.* // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. P. 6593. doi 10.1016/j.tetlet.2014.10.046
 26. Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2017. Т. 53. № 5. С. 626; *Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. N. 5. P. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z.
 27. Дядюченко Л.В., Доценко В.В., Муравьев В.С., Дмитриева И.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 7. С. 1363; *Dyadyuchenko L.V., Dotsenko V.V., Muraviev V.S., Dmitrieva I.G., Akse-
nov N.A., Aksenova I.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. N 7. P. 1363. doi 10.1007/s11172-021-3224-1
 28. Доценко В.В., Беспалов А.В., Русских А.А., Киндоп В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербачков С.В., Овчаров С.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 6. С. 823; *Dotsenko V.V., Bepalov A.V., Russkikh A.A., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 6. P. 951. doi 10.1134/S1070363221060013
 29. *Sadek K.U., Selim M.A., Elmaghraby M.A., Elnagdi M.H.* // *Pharmazie*. 1993. Vol. 48. N 6. P. 419. doi 10.24355/dbbs.084-201901181427-0
 30. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 9. С. 1. *Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G.* // *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
 31. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. α-Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.

32. Brunskill J.S.A., De A., Ewing D.F. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1978. N 6. P. 629. doi 10.1039/p19780000629.
33. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // *Monatsh. Chem.* 2007. Vol. 138. N 1. P. 35. doi 10.1007/s00706-006-0569-y
34. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. Т. 68. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E. Yu., Krivokolysko S.G. // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
35. Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinet A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // *Arch. Pharm.* 2018. Vol. 351. N 6. Paper N 1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
36. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // *ХГС*. 2012. Т. 48. № 4. С. 689; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 48. N 4. P. 642. doi 10.1007/s10593-012-1038-7
37. Liang D., Xiao W.-J., Chen J.-R. // *Synthesis*. 2020. Vol. 52. N 17. P. 2469. doi 10.1055/s-0040-1707160
38. Tomassoli I., Gündisch D. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. Vol. 16. N 11. P. 1314. doi 10.2174/1568026615666150915111434
39. Nonat A.M., Roux A., Sy M., Charbonnière L.J. // *Dalton Trans.* 2019. Vol. 48. N 44. P. 16476. doi 10.1039/C9DT03480C
40. Comba P., Kerscher M., Rück K., Starke M. // *Dalton Trans.* 2018. Vol. 47. N 28. P. 9202. doi 10.1039/C8DT01108G
41. Sacchetti A., Rossetti A. // *Eur. J. Org. Chem.* 2021. Vol. 2021. N 10. P. 1491. doi 10.1002/ejoc.202001439
42. Stephan H., Walther M., Fähnemann S., Ceroni P., Molloy J.K., Bergamini G., Heisig F., Müller C.E., Kraus W., Comba P. // *Chem. Eur. J.* 2014. Vol. 20. N 51. P. 17011. doi 10.1002/chem.201404086
43. Можайцев Е.С., Пономарев К.Ю., Патрушева О.С., Медведько А.В., Далингер А.И., Рогачев А.Д., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. // *ЖОрХ*. 2020. Т. 56. № 11. С. 1768; Mozhaitev E.S., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Medvedko A.V., Dalinger A.I., Rogachev A.D., Komarova N.I., Korchagina D.V., Suslov E.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Vatsadze S.Z. // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56. N 11. P. 1969. doi 10.1134/S1070428020110123
44. Suslov E.V., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Kuranov S.O., Okhina A.A., Rogachev A.D., Munkuev A.A., Ottenbacher R.V., Dalinger A.I., Kalinin M.A., Vatsadze S.Z., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 24. P. 7539. doi 10.3390/molecules26247539
45. Далингер А.И., Медведько А.В., Калинин М.А., Середя В.А., Чураков А.В., Вацадзе С.З. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. № 5. С. 1001; Dalinger A.I., Medved'ko A.V., Kalinin M.A., Sereda V.A., Churakov A.V., Vatsadze S.Z. // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. N 5. P. 1002. doi 10.1007/s11172-021-3180-9
46. Medved'ko A.V., Dalinger A.I., Nuriev V.N., Semashko V.S., Filatov A.V., Ezhov A.A., Churakov A.V., Howard J.A.K., Shiryayev A.A., Baranchikov A.E., Ivanov V.K., Vatsadze S.Z. // *Nanomaterials*. 2019. Vol. 9. N 1. P. 89. doi 10.3390/nano9010089
47. Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В., Бурилов В.А., Вацадзе С.З., Волошин Я.З., Волчо К.П., Горбачук В.В., Горбунова Ю.Г., Громов С.П., Дудкин С.В., Зайцев С.Ю., Захарова Л.Я., Зиганшин М.А., Золотухина А.В., Калинина М.А., Каракханов Э.А., Кашапов Р.Р., Койфман О.И., Коновалов А.И., Коренев В.С., Максимов А.Л., Мамардашвили Н.Ж., Мамардашвили Г.М., Мартынов А.Г., Мустафина А.Р., Нугманов Р.И., Овсянников А.С., Падня П.Л., Потапов А.С., Селектор С.Л., Соколов М.Н., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Стужин П.А., Суслов Е.В., Ушаков Е.Н., Федин В.П., Федоренко С.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Чвалун С.Н., Цивадзе А.Ю., Штыков С.Н., Шурпик Д.Н., Щербина М.А., Якимова Л.С. // *Усп. хим.* 2021. Т. 90. № 8. С. 895; Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V., Burirov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Ya Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Yu.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Yu., Zakharova L.Ya., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalini-na M.A., Karakhanov E.A., Khashapov R.R., Koifman O.I., Konovalov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Zh., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov AS, Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Yu., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. // *Russ. Chem. Rev.* 2021. Vol. 90. N 8. P. 895. doi 10.1070/RCR5011
48. Vatsadze S.Z., Medved'ko A.V., Bodunov A.A., Lyssenko K.A. // *Mendeleev Commun.* 2020. Vol. 30. N 3. P. 344. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.028
49. Medved'ko A.V., Krut'ko D.P., Gaisen S.V., Churakov A.V., Minyaev M.E., Moiseeva A.A., Lemenovskiy D.A., Yu.H., Wang L., Vatsadze S.Z. // *J. Organomet. Chem.* 2021. Vol. 949. Paper N 121945. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121945

50. Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalingner A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shanshin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S. // ACS Med. Chem. Lett. 2022, Vol. 13. N 1. P. 140. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00299
51. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
52. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
53. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
54. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // J. Comput. Chem. 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
55. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
56. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. Т. 48. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 2. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
57. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
58. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
59. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis and Aminomethylation of 2-Amino-4-(2-chlorophenyl)-6-(dicyanomethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonitrile *N*-Methylmorpholinium Salt

A. O. Kurskova^a, V. V. Dotsenko^{b,c,*}, K. A. Frolov^a, N. A. Aksenov^c, I. V. Aksenova^c,
B. S. Krivokolysko^d, A. A. Peresyphkina^e, E. A. Chigorina^{f,g}, and S. G. Krivokolysko^{a,d}

^a KhimEks Laboratory, V. Dahl Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine

^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^c North Caucasian Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^d Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, 91045 Ukraine

^e Belgorod State National Research University, Belgorod, 308015 Russia

^f National Research Center "Kurchatov Institute" – IREA, Moscow, 107076 Russia

^g National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received January 6, 2022; revised February 15, 2022; accepted February 17, 2022

Sequential reaction of 2-chlorobenzaldehyde, cyanothioacetamide, and malononitrile dimer in the presence of an excess of *N*-methylmorpholine resulted in the formation of 2-amino-4-(2-chlorophenyl)-6-(dicyanomethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile. The resulting salt enters the Mannich reaction with primary amines and an excess of formaldehyde to form substituted 2-alkylamino-4-(dicyanomethylene)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-2-en-1,5-dicarbonitriles. Structure of the key compound was confirmed by single crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: cyanothioacetamide, 2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile, aminomethylation, 1,4-dihydropyridines, calculated biological activity