

УДК 547.735:547.83:547.853

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ОКСОАМИДОВ АЛИЦИКЛО- И ГЕТЕРОЦИКЛО[с]ПИРИДИНОВ

© 2020 г. С. Н. Сиракян^{a, *}, С. Г. Казарян^b, Э. К. Акопян^a, А. А. Овакимян^a

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии, НАН Республики Армения, 0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26

*e-mail: shnrr@mail.ru

^b Научно-производственный центр «Армбиотехнология», НАН Республики Армения, 0056, Республика Армения, г. Ереван, ул. Гюрджяна 14

Поступила в редакцию 11 августа 2020 г.

После доработки 14 августа 2020 г.

Принята к публикации 19 августа 2020 г.

Синтезированы новые аминокпроизводные алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов и аминокамиды конденсированных фууро[2,3-*b*]пиридинов. Получены этил-4-оксибутанаты, которые под действием различных первичных аминов превращены в соответствующие амиды. Дальнейшие попытки циклизовать и перегруппировать последние не увенчались успехом.

Ключевые слова: аминокпроизводные, аминокамиды, конденсированные фууро[2,3-*b*]пиридины, перегруппировка Смайлса, оксоацетаты, этилоксибутанаты.

DOI: 10.31857/S0514749220100213

Ранее нами сообщалось, что оксоацетамиды алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов **3** в результате перегруппировки Смайлса под действием этилата натрия в зависимости от характера аминокгруппы превращаются в соответствующие аминокпроизводные **4** (первичные амины) или аминокамиды конденсированных фууро[2,3-*b*]пиридинов **5** (ароматические или циклические амины) [1–4].

Настоящая работа является продолжением нашего исследования в этой области, в рамках которого синтезированы новые аминокпроизводные алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов **4a–d** и аминокамиды конденсированных фууро[2,3-*b*]пиридинов **5a–c** ($m = 1$).

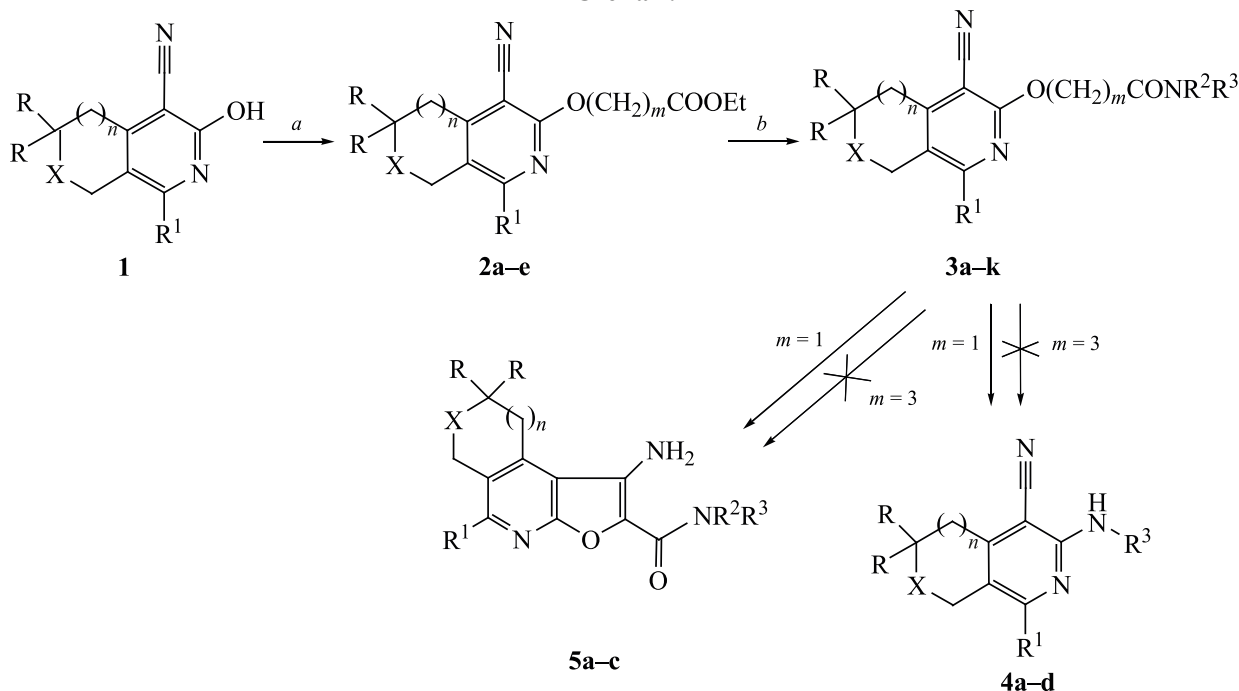
Исходными соединениями для синтеза послужили оксоацетаты **2a, b**, которые были получены алкилированием соответствующих 3-гидрокси-производных алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов **1a, b** этиловым эфиром хлоруксусной кислоты.

Далее последние под действием различных аминов превращены в оксоацетамиды **3a–g** (схема 1).

С теоретической точки зрения интересно было проводить эти же превращения при $m = 2, 3$. Алкилирование 3-гидрокси-производных **1** этиловым эфиром хлорпропионовой кислоты ($m = 2$) не увенчалось успехом. Так, при алкилирования 3-гидрокси-пиридинов **1** [5] этил-4-хлорбутиратом были получены соответствующие этилоксибутанаты **2c–e**, которые под действием различных первичных аминов превращались в соответствующие амиды **3h–k**. Нужно отметить, что с циклическими аминами реакция не идет. Попытки осуществить перегруппировку Смайлса соединений **3h–k** ($m = 3$) не увенчались успехом, и аминокпроизводные **5** не получены.

Хорошо известно, что эти типы перегруппировок происходят, когда между амидным атомом азота и атомом кислорода имеется 2 или 3 атома угле-

Схема 1.



Условия и реагенты: *a*, Cl(CH₂)_{*m*}COOEt; *b*, NHR₂.

2a-e, *m* = 1, X = CH₂, *n* = 1, R = H (**a**, **b**), R¹ = Et (**a**), R¹ = Ph (**b**); *m* = 3, X = CH₂, *n* = 0, R = H, R¹ = 2-фурил (**c**);
m = 3, X = CH₂, *n* = 1, R = H, R¹ = *i*-Pr (**d**); *m* = 3, X = O, *n* = 1, R = CH₃, R¹ = CH₃ (**e**);
3a-k, *m* = 1; X = CH₂, *n* = 1, R = H (**a-g**), R¹ = Et, R² = H, R³ = Bn (**a**), R¹ = *i*-Pr, R² = H, R³ = CH₂CH₂Ph (**b**),
 R¹ = Ph, R² = H, R³ = 2-фурилметил (**c**), R¹ = Ph, R² = H, R³ = H (**d**), R¹ = Ph, R² + R³ = (CH₂)₄ (**e**),
 R¹ = Ph, R² + R³ = (CH₂)₅ (**f**), R¹ = Ph, R² + R³ = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**g**), *m* = 3 (**h-k**),
 X = CH₂, *n* = 0, R = H, R¹ = 2-фурил, R² = H, R³ = Bn (**h**), X = CH₂, *n* = 1, R = H, R¹ = *i*-Pr, R² = H (**i**, **j**),
 R³ = CH₂CH₂OH (**i**), R³ = 2-морфолиноэтил (**j**), X = O, *n* = 1, R = CH₃, R² = H, R³ = Bn (**k**);
4a-d, X = CH₂, *n* = 1, R = H, R² = H (**a-d**), R¹ = Et, R³ = Bn (**a**), R¹ = *i*-Pr, R³ = CH₂CH₂Ph (**b**),
 R¹ = Ph, R³ = 2-фурилметил (**c**), R¹ = Ph, R³ = H (**d**); **5a-c**, X = CH₂, *n* = 1, R = H, R¹ = Ph (**a-c**),
 R² + R³ = (CH₂)₄ (**a**), R² + R³ = (CH₂)₅ (**b**), R² + R³ = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**c**).

рода [6–9]. Таким образом, эта перегруппировка похожа на перегруппировку Смайлса.

Строение полученных соединений доказано с помощью физико-химических методов анализа.

Этилоксиацетаты и этилоксибутанаты алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов 2a-e (общая методика). К суспензии 0.01 моль соединения **1** и 1.66 г (0.012 моль) карбоната калия в 50 мл сухого ДМФА при перемешивании по каплям добавляли 0.011 моль этилхлорацетата (или этилхлорбутирата). Температуру реакционной смеси поддерживали при 75–80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в холодную воду. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

Этил[(4-циано-1-этил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)окси]ацетат (2a). Выход 2.42 г (84%), т.пл. 79–81°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2222 (C≡N), 1744 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.19 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.74–1.88 м (4H, 6,7-CH₂), 2.58–2.64 м (2H, 8-CH₂), 2.66 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.5 Гц), 2.82–2.96 м (2H, 5-CH₂), 4.17 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.89 с (2H, OCH₂). Найдено, %: С 67.01; Н 6.78; N 9.45. С₁₆H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.99; N 9.72.

Этил[(4-циано-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)окси]ацетат (2b). Выход 2.72 г (81%), т.пл. 132–133°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2220 (C≡N), 1748 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.21 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц),

1.64–1.94 м (4H, 6,7-CH₂), 2.70 т (2H, 8-CH₂, *J* 6.3 Гц), 3.01 т (2H, 5-CH₂, *J* 6.5 Гц), 4.16 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 4.91 с (2H, OCH₂), 7.36–7.47 м (5H, Ph). Найдено, %: С 71.74; Н 6.16; N 8.57. C₂₀H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 71.41; Н 5.99; N 8.33.

Этил-4-[[4-циано-1-(2-фурил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-ил]окси]бутанат (2с). Выход 2.82 г (83%), т.пл. 96–98°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2225 (C≡N), 1740 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.27 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.12–2.28 м (4H, 6-CH₂, OCH₂CH₂), 2.54 т (2H, CH₂CO, *J* 7.3 Гц), 3.07 т (2H, 7-CH₂, *J* 7.6 Гц), 3.24 т (2H, 5-CH₂, *J* 7.6 Гц), 4.16 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 4.52 т (2H, OCH₂CH₂, *J* 6.3 Гц), 6.56 д.д (1H, C_{Фу}⁴, *J* 3.5, 1.8 Гц), 7.13 д.д (1H, C_{Фу}³, *J* 3.5, 0.8 Гц), 7.59 д.д (1H, C_{Фу}⁵, *J* 1.1, 0.8 Гц). Найдено, %: С 67.40; Н 5.72; N 8.49. C₁₉H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 67.05; Н 5.92; N 8.23.

Этил-4-[[4-циано-1-изопропил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]окси]бутанат (2d). Выход 2.87 г (87%), т.пл. 65–67°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2220 (C≡N), 1748 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.19 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.5 Гц], 1.25 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.75–1.87 м (4H, 6,7-CH₂), 2.02–2.13 м (2H, OCH₂CH₂), 2.44 т (2H, CH₂CO, *J* 7.3 Гц), 2.62–2.71 м (2H, 8-CH₂), 2.80–2.91 м (2H, 5-CH₂), 3.18 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.5 Гц], 4.09 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.43 т (2H, OCH₂, *J* 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.72, 20.79, 20.85, 22.01, 23.69, 23.79, 28.06, 29.86, 30.19, 59.26, 64.55, 92.72, 113.56, 121.78, 152.25, 160.86, 165.87, 171.27. Найдено, %: С 68.69; Н 7.71; N 8.76. C₁₉H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 69.06; Н 7.93; N 8.48.

Этил-4-[[5-циано-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил]окси]бутанат (2e). Выход 2.62 г (79%), т.пл. 64–66°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2226 (C≡N), 1732 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.30 с [6H, C(CH₃)₂], 2.09–2.20 м (2H, OCH₂CH₂), 2.33 с (3H, CH₃), 2.52 т (2H, CH₂CO, *J* 7.0 Гц), 2.80 с (2H, CH₂), 4.15 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.46 т (2H, OCH₂CH₂, *J* 6.5 Гц), 4.62 с (2H, OCH₂). Найдено, %: С 64.70; Н 7.10; N 8.18. C₁₈H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: С 65.04; Н 7.28; N 8.43.

Оксоамиды алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов 3a–k (общая методика). Смесь 0.01 моль соединения **2** и 0.022 моль соответствующего амина в 50 мл абсолютного этанола кипятили в течение 10 ч. После охлаждения в реакционную смесь добавляли 100 мл воды. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

N-Бензил-2-[[4-циано-1-этил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]окси]ацетамид (3a). Выход 2.65 г (76%), т.пл. 166–168°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.18 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.78–1.88 м (4H, 6,7-CH₂), 2.58–2.63 м (2H, 8-CH₂), 2.65 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.4 Гц), 2.85–2.91 м (2H, 5-CH₂), 4.32 д (2H, NHCH₂, *J* 6.0 Гц), 4.83 с (2H, OCH₂), 7.14–7.28 м (5H, Ph), 8.15 т (1H, NH, *J* 6.0 Гц). Найдено, %: С 72.52; Н 6.82; N 12.28. C₂₁H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: С 72.18; Н 6.63; N 12.03.

2-[[4-Циано-1-изопропил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]окси]-N-(2-фенилэтил)ацетамид (3b). Выход 3.05 г (81%), т.пл. 128–130°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.19 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.5 Гц], 1.77–1.91 м (4H, 6,7-CH₂), 2.64–2.73 м (2H, 8-CH₂), 2.85 т (2H, CH₂Ph, *J* 7.1 Гц), 2.88–2.97 м (2H, 5-CH₂), 3.17 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 5.8 Гц], 3.59 к (2H, NHCH₂, *J* 5.9 Гц), 4.87 с (2H, OCH₂), 6.50 т (1H, NH, *J* 6.0 Гц), 7.12–7.29 м (5H, Ph). Найдено, %: С 73.40; Н 7.41; N 11.37. C₂₃H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 73.18; Н 7.21; N 11.13.

2-[[4-Циано-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]окси]-N-(2-фурилметил)ацетамид (3с). Выход 3.37 г (87%), т.пл. 126–128°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.66–1.79 и 1.84–1.95 м (4H, 6,7-CH₂), 2.65–2.74 м (2H, 8-CH₂), 2.98–3.07 м (2H, 5-CH₂), 4.54 д (2H, NHCH₂, *J* 6.0 Гц), 4.95 с (2H, OCH₂), 6.24 д.д (1H, C_{Фу}⁴, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.30 д.д (1H, C_{Фу}³, *J* 3.5, 0.8 Гц), 6.84 уш.т (1H, NH, *J* 7.2 Гц), 7.34 д.д (1H, C_{Фу}⁵, *J* 1.08, 0.8 Гц), 7.39–7.51 м (5H, Ph). Найдено, %: С 71.65; Н 5.67; N 11.11. C₂₃H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 71.30; Н 5.46; N 10.85.

2-[[4-Циано-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]окси]ацетамид (3d). Выход 2.61 г (85%), т.пл. 298–300°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-

CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.66–1.77 и 1.84–1.94 м (4H, 6,7-CH₂), 2.67–2.73 м (2H, 8-CH₂), 2.96–3.03 м (2H, 5-CH₂), 4.77 с (2H, OCH₂), 7.02 и 7.06 уш.с (по 2H, NH₂), 7.36–7.52 м (5H, Ph). Найдено, %: С 70.71; Н 5.80; N 13.93. C₁₈H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: С 70.34; Н 5.58; N 13.67.

3-(2-Оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3e). Выход 2.99 г (83%), т.пл. 197–199°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.66–1.96 м (8H, 6,7-CH₂, 2CH₂, C₄H₈N), 2.65–2.71 м (2H, 8-CH₂), 2.96–3.03 м (2H, 5-CH₂), 3.34–3.50 м [4H, N(CH₂)₂], 4.93 с (2H, OCH₂), 7.36–7.45 м (5H, Ph). Найдено, %: С 73.42; Н 6.23; N 11.86. C₂₂H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: С 73.11; Н 6.41; N 11.63.

3-(2-Оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3f). Выход 2.89 г (77%), т.пл. 169–171°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.43–1.66 м [6H, (CH₂)₃, C₅H₁₀N], 1.67–1.78 и 1.83–1.94 м (4H, 6,7-CH₂), 2.65–2.74 м (2H, 8-CH₂), 2.96–3.04 м (2H, 5-CH₂), 3.30–3.51 м [4H, N(CH₂)₂], 5.05 с (2H, OCH₂), 7.34–7.48 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.96, 22.10, 23.97, 25.03, 25.61, 26.55, 28.02, 42.15, 45.02, 62.86, 94.03, 113.52, 123.79, 127.27, 128.01, 128.49, 138.51, 153.38, 157.74, 160.14, 164.11. Найдено, %: С 73.90; Н 6.92; N 11.44. C₂₃H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 73.57; Н 6.71; N 11.19.

3-(2-Морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3g). Выход 3.16 г (84%), т.пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.67–1.77 и 1.83–1.92 м (4H, 6,7-CH₂), 2.64–2.72 м (2H, 8-CH₂), 2.99–3.06 м (2H, 5-CH₂), 3.45–3.76 м [8H, N(CH₂)₂, O(CH₂)₂], 5.06 с (2H, OCH₂), 7.39–7.50 м (5H, Ph). Найдено, %: С 69.64; Н 6.37; N 11.40. C₂₂H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: С 70.01; Н 6.14; N 11.13.

N-Бензил-4-{[4-циано-1-(2-фурил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-ил]окси}бутанамид (3h). Выход 3.29 г (82%), т.пл. 181–183°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 2.17–2.28 м (4H, 6-CH₂, OCH₂CH₂), 2.46 т (2H, CH₂CO, J 7.0 Гц), 3.05 т (2H, 7-CH₂, J 7.7 Гц),

3.25 т (2H, 5-CH₂, J 7.5 Гц), 4.43 д (2H, NHCH₂, J 5.8 Гц), 4.51 т (2H, OCH₂, J 5.9 Гц), 5.91 ш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 6.56 д.д (1H, C³_{Фу}, J 3.5, 1.8 Гц), 7.13 д.д (1H, C⁵_{Фу}, J 3.5, 0.8 Гц), 7.16–7.24 м (5H, Ph), 7.58 д.д (1H, C⁵_{Фу}, J 1.08, 0.8 Гц). Найдено, %: С 72.12; Н 5.96; N 10.71. C₂₄H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: С 71.80; Н 5.77; N 10.47.

4-[(4-Циано-1-изопропил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)окси]-N-(2-гидроксиэтил)бутанамид (3i). Выход 3.07 г (89%), т.пл. 108–110°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.19 д [6H, CH(CH₃)₂, J 6.7 Гц], 1.74–1.87 м (4H, 6,7-CH₂), 1.96–2.07 м (2H, OCH₂CH₂), 2.27 т (2H, CH₂CO, J 7.0 Гц), 2.61–2.70 м (2H, 8-CH₂), 2.81–2.90 м (2H, 5-CH₂), 3.11–3.23 м [3H, CH(CH₃)₂, NHCH₂], 3.43 к (2H, CH₂OH, J 5.8 Гц), 4.26 т (1H, OH, J 5.1 Гц), 4.41 т (2H, OCH₂, J 5.9 Гц), 7.53 т (1H, NH, J 6.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.84, 20.88, 22.03, 23.80, 24.34, 28.07, 30.24, 31.47, 41.49, 60.17, 65.32, 92.57, 113.89, 121.62, 152.17, 161.07, 166.00, 170.92. Найдено, %: С 66.37; Н 8.06; N 11.93. C₁₉H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: С 66.06; Н 7.88; N 12.16.

4-[(4-Циано-1-изопропил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)бутанамид (3j). Выход 3.56 г (86%), т.пл. 81–83°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.19 д [6H, CH(CH₃)₂, J 6.7 Гц], 1.75–1.87 м (4H, 6,7-CH₂), 1.96–2.08 м (2H, OCH₂CH₂), 2.25 т (2H, CH₂CO, J 7.0 Гц), 2.32–2.43 м [6H, N(CH₂)₂, CH₂N(CH₂)₂], 2.62–2.70 м (2H, 8-CH₂), 2.81–2.90 м (2H, 5-CH₂), 3.11–3.25 м [3H, CH(CH₃)₂, NHCH₂], 3.53–3.60 м (4H, O(CH₂)₂), 4.41 т (2H, OCH₂, J 5.9 Гц), 7.37 т (1H, NH, J 6.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.83, 20.88, 22.02, 23.78, 24.27, 28.07, 30.23, 31.50, 35.43, 53.00, 57.30, 65.25, 65.89, 92.58, 113.85, 121.61, 152.15, 161.06, 165.98, 170.45. Найдено, %: С 66.99; Н 8.49; N 13.77. C₂₃H₃₄N₄O₃. Вычислено, %: С 66.64; Н 8.27; N 13.52.

N-Бензил-4-[(5-циано-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)окси]бутанамид (3k). Выход 3.14 г (80%), т.пл. 138–140°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.27 с [6H, C(CH₃)₂], 2.01–2.12 м (2H, OCH₂CH₂), 2.29–2.36 м (5H, CH₃, CH₂CO), 2.73 с (2H, CH₂), 4.28 д (2H, NHCH₂, J 5.8 Гц), 4.42 т

(2H, OCH₂, *J* 6.2 Гц), 4.58 с (2H, OCH₂), 7.13–7.30 м (5H, Ph), 8.07 уш.т (1H, NH, *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.75, 24.31, 25.66, 31.33, 37.55, 42.07, 59.18, 65.71, 68.95, 92.88, 113.37, 120.41, 126.01, 127.03, 127.55, 139.34, 148.36, 155.20, 161.47, 170.53. Найдено, %: C 70.54; H 7.12; N 10.91. C₂₃H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: C 70.21; H 6.92; N 10.68.

1-Алкил-3-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрилы 4a-d и 2-амино-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]изохинолин-1-амины 5a-c (общая методика). К раствору этилата натрия, полученному из 0.12 г (0.005 моль) натрия и 30 мл абсолютного этанола, прибавляли 0.01 моль соединения **3**. Смесь кипятили в течение 2 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

3-(Бензиламино)-1-этил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4a). Выход 2.44 г (84%), т.пл. 110–112°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3480 (NH), 2220 (C≡N), Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.14 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.73–1.81 м (4H, 6,7-CH₂), 2.56 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.5 Гц), 2.45–2.55 м (2H, 8-CH₂), 2.70–2.77 м (2H, 5-CH₂), 4.60 д (2H, NHCH₂, *J* 5.6 Гц), 6.84 т (1H, NH, *J* 5.7 Гц), 7.10–7.25 и 7.29–7.35 м (5H, Ph). Найдено, %: C 78.05; H 7.25; N 14.16. C₁₉H₂₁N₃. Вычислено, %: C 78.32; H 7.26; N 14.42.

1-Изопропил-3-[(2-фенилэтил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4b). Выход 2.78 г (87%), т.пл. 122–124°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.21 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.72–1.85 м (4H, 6,7-CH₂), 2.55–2.63 м (2H, 8-CH₂), 2.71–2.80 м (2H, 5-CH₂), 2.87 т (2H, CH₂Ph, *J* 7.1 Гц), 3.12 сеп [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 3.61 м (2H, NHCH₂), 6.23 уш.с (1H, NH), 7.10–7.27 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.99, 21.21, 22.44, 23.65, 28.12, 30.24, 35.46, 42.26, 87.68, 115.76, 116.39, 125.28, 127.67, 128.17, 139.39, 149.83, 156.23, 166.66. Найдено, %: C 78.77; H 8.10; N 12.91. C₂₁H₂₅N₃. Вычислено, %: C 78.96; H 7.89; N 13.15.

3-[(2-Фурилметил)амино]-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4c). Выход 2.80 г (85%), т.пл. 90–92°C. Спектр ЯМР ¹H

(DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.61–1.72 и 1.78–1.89 м (4H, 6,7-CH₂), 2.52–2.61 м (2H, 8-CH₂), 2.81–3.92 м (2H, 5-CH₂), 4.59 д (2H, NHCH₂, *J* 6.0 Гц), 6.14 д.д (1H, C_{Fu}⁴, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.26 д.д (1H, C_{Fu}³, *J* 3.5, 0.8 Гц), 6.77 т (1H, NH, *J* 7.2 Гц), 7.33 д.д (1H, C_{Fu}⁵, *J* 1.08, 0.8 Гц), 7.29–7.51 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 21.34, 22.51, 26.42, 28.03, 37.17, 89.46, 106.10, 109.63, 118.56, 127.16, 127.53, 128.28, 139.70, 140.48, 151.06, 153.123, 155.63, 159.41. Найдено, %: C 76.91; H 6.01; N 13.02. C₂₁H₁₉N₃O. Вычислено, %: C 76.57; H 5.81; N 12.76.

3-Амино-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4d). Выход 2.04 г (82%), т.пл. 252–255°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.62–1.70 и 1.78–1.89 м (4H, 6,7-CH₂), 2.45–2.55 м (2H, 8-CH₂), 2.83–2.91 м (2H, 5-CH₂), 6.09 с (2H, NH₂), 7.20–7.32 м (5H, Ph). Найдено, %: C 77.39; H 6.24; N 16.62. C₁₆H₁₅N₃. Вычислено, %: C 77.08; H 6.06; N 16.85.

5-Фенил-2-(пирролидин-1-илкарбонил)-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]изохинолин-1-амин (5a). Выход 2.30 г (83%), т.пл. 241–243°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.68–2.13 м (8H, 7,8-CH₂, 2CH₂, C₄H₈N), 2.67–2.76 м (2H, 6-CH₂), 3.23–3.37 м (2H, 9-CH₂), 3.43–4.17 м [4H, N(CH₂)₂], 5.78 с (2H, NH₂), 7.29–7.50 м (5H, Ph). Найдено, %: C 73.42; H 6.58; N 11.86. C₂₂H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: C 73.11; H 6.41; N 11.63.

5-Фенил-2-(пиперидин-1-илкарбонил)-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]изохинолин-1-амин (5b). Выход 2.93 г (78%), т.пл. 224–226°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.65–1.81 м [8H, 7-CH₂, (CH₂)₃, C₅H₁₀N], 1.84–1.94 м (2H, 8-CH₂), 2.64–2.73 м (2H, 6-CH₂), 3.21–3.35 м (2H, 9-CH₂), 3.72–3.95 м [4H, N(CH₂)₂], 5.73 с (2H, NH₂), 7.27–7.46 м (5H, Ph). Найдено, %: C 73.22; H 6.90; N 11.44. C₂₃H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: C 73.57; H 6.71; N 11.19.

2-(Морфолин-4-илкарбонил)-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]изохинолин-1-амин (5c). Выход 3.05 г (81%), т.пл. 199–201°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.67–1.78 и 1.84–1.96 м (4H, 7,8-CH₂), 2.67–2.76 м (2H, 6-CH₂), 3.26–3.35 м (2H, 9-CH₂), 3.66–3.75

м [4H, N(CH₂)₂], 3.81–3.94 м [4H, O(CH₂)₂], 5.90 с (2H, NH₂), 7.32–7.48 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 21.23, 22.27, 25.83, 27.54, 44.15, 66.28, 110.71, 124.75, 124.93, 127.18, 127.27, 128.54, 139.17, 139.72, 143.23, 156.17, 156.72, 160.69. Найдено, %: С 70.38; Н 6.36; N 11.40. С₂₂H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: С 70.01; Н 6.14; N 11.13.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Mercury 300VX (США) с частотой 300 и 75 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Nicolet Avatar 330-FT-IR (США) в вазелиновом масле. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой (С и Н) и методом Дюма–Прегля (N). Температуру плавления определяли на микронагревательном столике Voëtius. Реактивы были приобретены у компании Sigma-Aldrich и использованы без очистки.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 18Т-1D170.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Hovakimyan A.A., Noravyan A.S. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 3263–3272. doi 10.1016/j.tet.2015.03.114
2. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Hovakimyan A.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1199–1209. doi 10.1002/jhet.2693
3. Сиракян С.Н., Карцев В.Г., Акопян Э.К., Овакимян А.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 563–566. [Sirakanyan S.N., Kartsev V.G., Hakobyan E.K., Hovakimyan A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 569–572.] doi 10.1134/S107042801704011X
4. Сиракян С.Н., Акопян Э.К., Овакимян А.А. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 924–927. [Sirakanyan S.N., Hakobyan E.K., Hovakimyan A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 929–932.] doi 10.1134/S1070428018060167
5. Sirakanyan S.N., Hakobyan E.K., Hovakimyan A.A., Panosyan H.A. *Markovnikov Congress on Organic Chemistry*, Moscow-Kazan, **2019**, 196.
6. Selvakumar N., Srinivas D., Azhagan A.M. *Synthesis*. **2002**, *16*, 2421–2425. doi 10.1055/s-2002-35227
7. Wadia M.S., Patil D.V. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2725–2736. doi 10.1081/SCC-120021996
8. Okuda K., Yoshida M., Hirota T., Sasaki K. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 363–368. doi 10.1248/cpb.58.363
9. Kosowan J.R., W'Giorgis Z., Grewal R., Wood T.E. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *24*, 6754–6765. doi 10.1039/C5OB00812C

Synthesis and Transformations of Oxoamides of Alicyclo- and Heterocyclo[с]pyridines

S. N. Sirakanyan^{a, *}, S. G. Ghazaryan^b, E. K. Hakobyan^a, and A. A. Hovakimyan^a

^a Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS of Republic of Armenia, 0014, Republic of Armenia, Yerevan, pr. Azatutyana 26

*e-mail: shnnr@mail.ru

^b Scientific and Production Center “Armbiotechnology”, NAS of Republic of Armenia, 0056, Republic of Armenia, Yerevan, ul. Gyurjana 14

Received August 11, 2020; revised August 14, 2020; accepted August 19, 2020

New amino derivatives of alicyclo- and heterocyclo[с]pyridines and aminoamides of condensed furo[2,3-*b*]pyridines were synthesized. Ethyl 4-oxybutanates were obtained which, under the action of various primary amines, were converted to the corresponding amides. Further attempts to cyclize and rearrange the latter were unsuccessful.

Keywords: amino derivatives, aminoamides, condensed furo[2,3-*b*]pyridines, Smiles-type rearrangement, oxoacetates, ethyl oxybutanates