*ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 6, с. 859–869*

*УДК 547.422.3; 547.461.3; 547.834.2; 548.737*

# ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И ПИРИДО[3',2:4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ

**© 2020 г. И. В. Дяченко[a], В. Д. Дяченко[a], П. В. Дороватовский[b], В. Н. Хрусталев[c, d], В. Г. Ненайденко[e, *]**

*[a] Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко, 91011, Украина, г. Луганск, ул. Оборонная 2*
*[b] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Россия, г. Москва, ул. Академика Курчатова 1*
*[c] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 6*
*[d] ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского», 119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр. 47*
*[e] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1*
**e-mail: nenajdenko@gmail.com*

Поступила в редакцию 07 апреля 2020 г.
После доработки 09 апреля 2020 г.
Принята к публикации 13 апреля 2020 г.

Конденсацией 3-метил(этил)пентан-2,4-дионов, цианотиоацетамида, α-галогенкарбонильных соединений, циклогексанона и формамида синтезированы 4,5,6-триалкил-3-амино-2-ацилтиено[2,3-*b*]пиридины, 7',9'-диметил-8'-этил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[3',2:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-4'(3'*H*)-он и 7,8,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин. Строение ряда полученных тиено[2,3-*b*]-пиридинов изучено методом РСА.

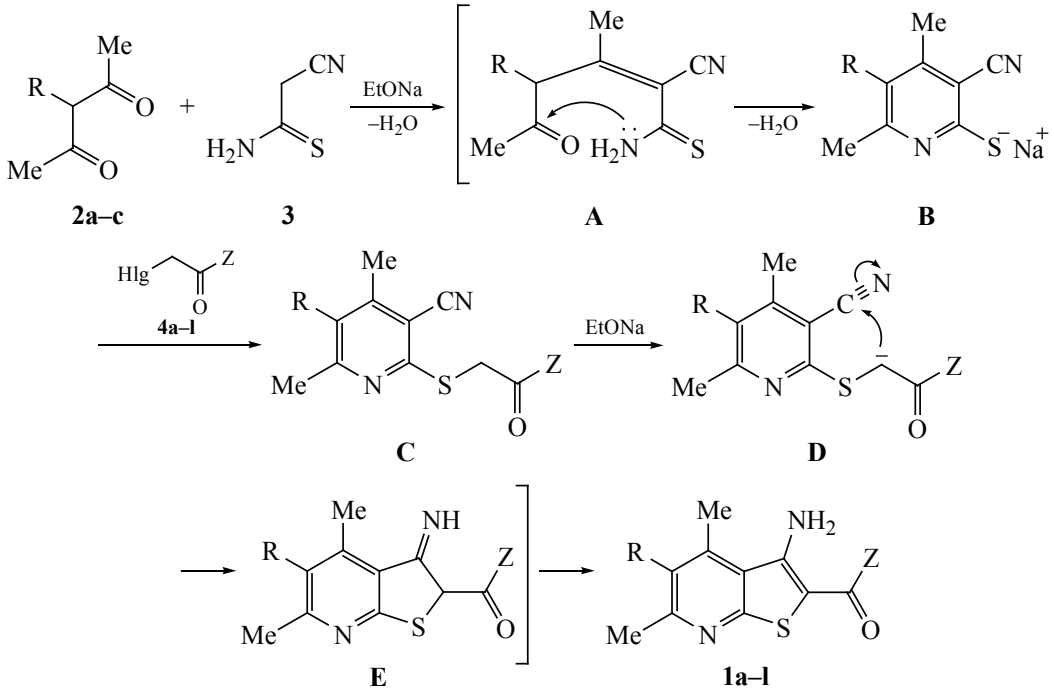
**Ключевые слова:** 3-метил(этил)пентан-2,4-дионы, цианотиоацетамид, α-галогенкарбонильные соединения, циклогексанон, формамид, тиено[2,3-*b*]пиридины, пиридо[3',2:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины, рентгеноструктурный анализ.

**DOI:** 10.31857/S0514749220060026

Функционализированные тиено[2,3-*b*]пиридины пригодны для лечения заболеваний ЦНС [1] и ингибирования С-терминальной гидролазы L1 (UCH-L1) [2]. Они перспективны при создании противомикробных [3] и противоопухолевых препаратов [4–6]. Основные методы их синтеза сводятся к достройке к пиридиновому ядру тиофенового, или к тиофеновому пиридинового [7].

В настоящем исследовании разработан одно-реакторный метод синтеза 4,5,6-триалкил-3-амино-2-ацилтиено[2,3-*b*]пиридинов **1a–l**, перспективных субстратов для синтеза поликонденсированных гетероциклов [8–11], из ациклических предшественников. Он состоит в конденсации 3-метил(этил)-2,4-пентандионов **2a–c** с цианотиоацетамидом **3** и α-галогенкетонами **4a–l**, протекающей в ДМФА при 50°C в присутствии эквимолярного количества этилата натрия. Вероятная схема реакции включает образование алкенов Кневенагеля **A**, внутримолекулярно циклизующихся в пиридин-2-тиолаты натрия **B**. Взаимодействие последних с алкилирующими реагентами **4a–l** приводит к органическим сульфидам **C**, способным образовывать в основной среде карбанионы **D**. В условиях реакции происходит внутримолекулярное замыкание тиофенового ядра в имино-

**Схема 1.**



**1**, R = H, Z = тиен-2-ил (**a**); H, 4-$ClC_6H_4$ (**b**); H, 4-$MeOC_6H_4$ (**c**); H, BuO (**d**); H, тиазол-2-иламино (**e**); H, *i*-Pr (**f**); H, Pr (**g**); H, 4-$AcC_6H_4NH$ (**h**); H, $Me(CH_2)_7O$ (**i**); Me, 2-$MeC_6H_4NH$ (**j**); Et, PhNH (**k**); Et, 4-$BrC_6H_4$ (**l**); **2**, R = H (**a**), Me (**b**), Et (**c**); **4**, Hlg = Br, Z = тиен-2-ил (**a**); Br, 4-$ClC_6H_4$ (**b**); Br, 4-$MeOC_6H_4$ (**c**); Cl, BuO (**d**); Cl, тиазол-2-иламино (**e**); Cl, *i*-Pr (**f**); Cl, Pr (**g**); Cl, 4-$AcC_6H_4NH$ (**h**); Cl, $Me(CH_2)_7O$ (**i**); Cl, 2-$MeC_6H_4NH$ (**j**); Cl, PhNH (**k**); Br, 4-$BrC_6H_4$ (**l**).

производные **E**, стабилизирующиеся в полностью замещенные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **1a–l** (схема 1).

Строение (3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(тиофен-2-ил)метанона **1a**, (3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(4-хлорфенил)метанона **1b** и (3-амино-4,6-диметилтиено-[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(4-метоксифенил)метанона **1c** изучено методом РСА.

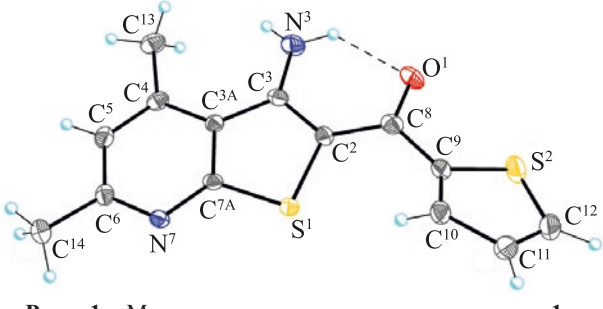


**Рис. 1.** Молекулярная структура соединения **1a**. Атомы представлены 50% эллипсоидами анизотропных смещений. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь N–H···O.

Центральный 3-амино-4,6-диметилтиено-[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетоновый фрагмент всех трех молекул практически плоский [среднеквадратичное отклонение неводородных атомов от средней плоскости равно 0.039 Å (**1a**), 0.055 Å (**1b**) и 0.045 Å (**1c**)]. По-видимому, это определяется наличием как обширной системы сопряженных связей, так и достаточно прочной внутримолекулярной водородной связи N–H···O (рис. 1–3, табл. 1).

Плоские тиенильный (**1a**), хлорфенильный (**1b**) и метоксифенильный (**1c**) заместители развернуты относительно центрального 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетонового фрагмента на угол 28.38(10), 33.00(5) и 37.09(4)°, соответственно. Следует отметить, что метокси-группа в соединении **1c** расположена копланарно бензольному циклу.

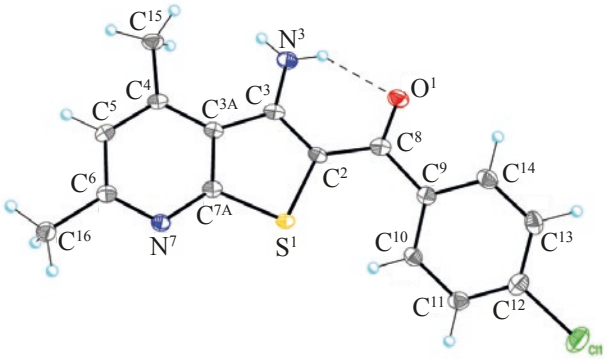



**Рис. 2.** Молекулярная структура соединения **1b**. Атомы представлены 50% эллипсоидами анизотропных смещений. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь N–H···O.

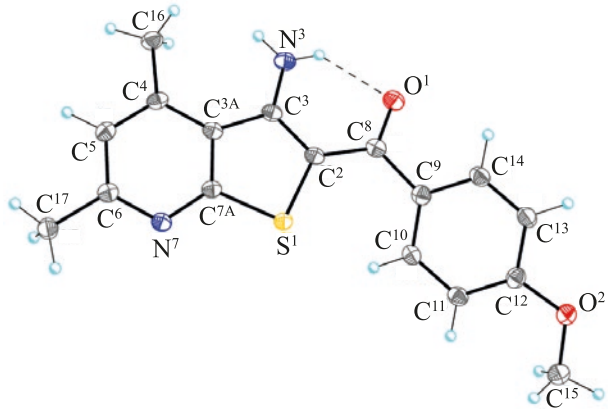



**Рис. 3.** Молекулярная структура соединения **1c**. Атомы представлены 50% эллипсоидами анизотропных смещений. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь N–H···O.

В кристалле, молекулы соединений **1a**, **1b** и **1c** образуют стопки вдоль кристаллографической оси *a* (рис. 4–6). Молекулы в стопках приблизительно параллельны плоскости (1 0 $\bar{2}$). Короткие контакты в кристаллических структурах отсутствуют.

Важно заметить, таким образом, что соединения **1b** и **1c** являются изоструктурными, в то время как соединение **1a** – изотипным соединениям **1b** и **1c**. Очевидно, что связано это с различным расположением стопок относительно друг друга. Так, в кристаллической структуре **1a** стопки вдоль кристаллографической оси ***b*** располагаются по типу «голова-к-хвосту» с сохранением полярного направления (полярная пространственная группа Cc), тогда как в кристаллических структурах **1b** и **1c** стопки вдоль того же направления располагаются по принципу «голова-к-голове», при этом появляется центр инверсии (центросимметричная пространственная группа $P2_1/c$). Следовательно, можно ожидать, что изученные соединения **1a**, **1b** и **1c** образуют соответствующие полиморфные модификации (**1a** – в центросимметричной пространственной группе $P2_1/c$, **1b** и **1c** – в полярной пространственной группе Cc).

Конденсация 3-метил-2,4-пентандиона **2b** с цианотиоацетамидом **3** в растворе ДМФА в присутствии этилата натрия при 50°C, последующее введение в реакционную смесь α-хлорацетонитрила **5** и кипячение продукта данного взаимодействия в течении 1 ч в формамиде позволяет синтезировать 7,8,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидин-4-амин **6**. Интермедиатом данной многокомпонентной реакции, очевидно, является тиенопиридин **F** (схема 2).

Многокомпонентная конденсация, состоящая из 3-этил-2,4-пентандиона **2c**, цианотиоацетамида **3**, α-хлорацетамида **7** и циклогексанона, протекающая в аналогичных указанным выше условиях, приводит к образованию 7',9'-диме-

**Таблица 1.** Водородные связи в структурах **1a**, **1b** и **1c** (Å и град).

| D–H···A | d(D–H) | d(H···A) | d(D···A) | угол (DHA) |
|---|---|---|---|---|
| Соединение **1a** | | | | |
| $N^3$–$H^{3A}$···$O^1$ | 0.90(5) | 2.01(5) | 2.712(5) | 133(4) |
| Соеднение **1b** | | | | |
| $N^3$–$H^{3A}$···$O^1$ | 0.85(2) | 2.04(2) | 2.697(2) | 133.6(19) |
| Соеднение **1c** | | | | |
| $N^3$–$H^{3A}$···$O^1$ | 0.84(2) | 2.08(2) | 2.693(2) | 129.7(17) |

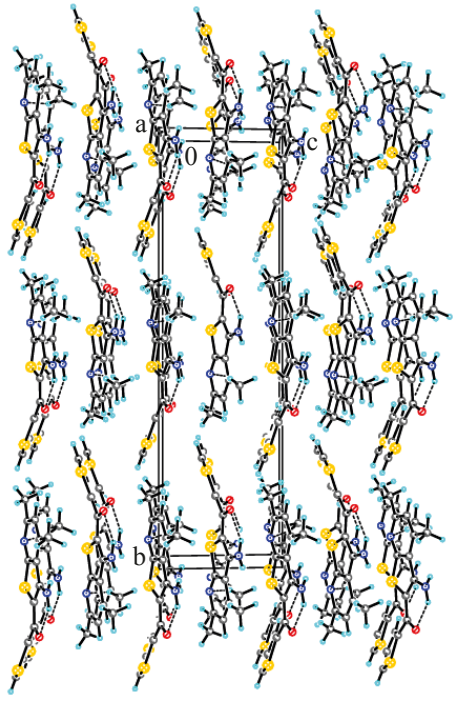



**Рис. 4.** Кристаллическая структура соединения **1a**.

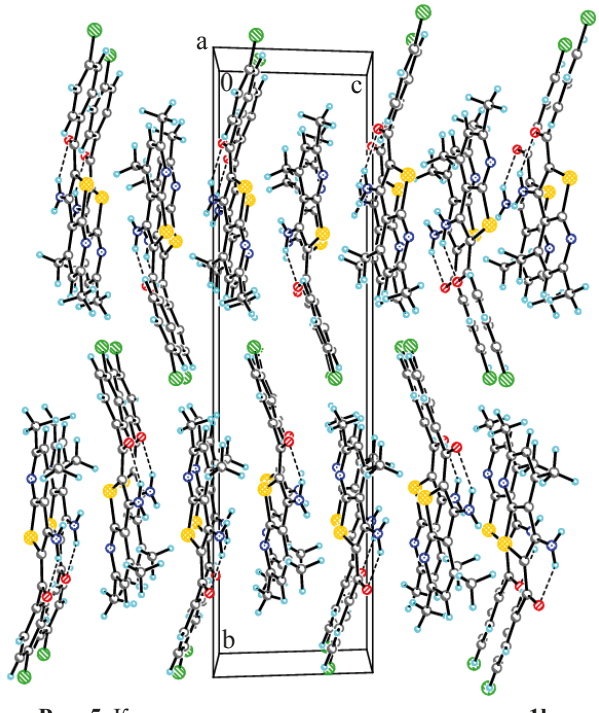



**Рис. 5.** Кристаллическая структура соединения **1b**.

тил-8'-этил-1'*H*-спиро-[циклогексан-1,2'-пиридо-[3',2:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-4'(3'*H*)-она **8** – потенциального полупродукта при создании противомикробных [12], антиастматических [13] и обезболивающих препаратов [14]. Логично предположить образование в данной конденсации в качестве интермедиата замещенного тиенопиридина **G** (схема 2).

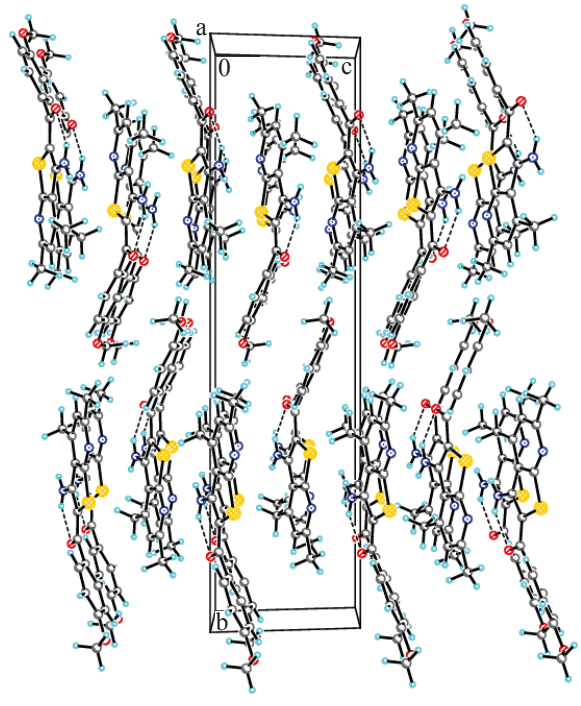


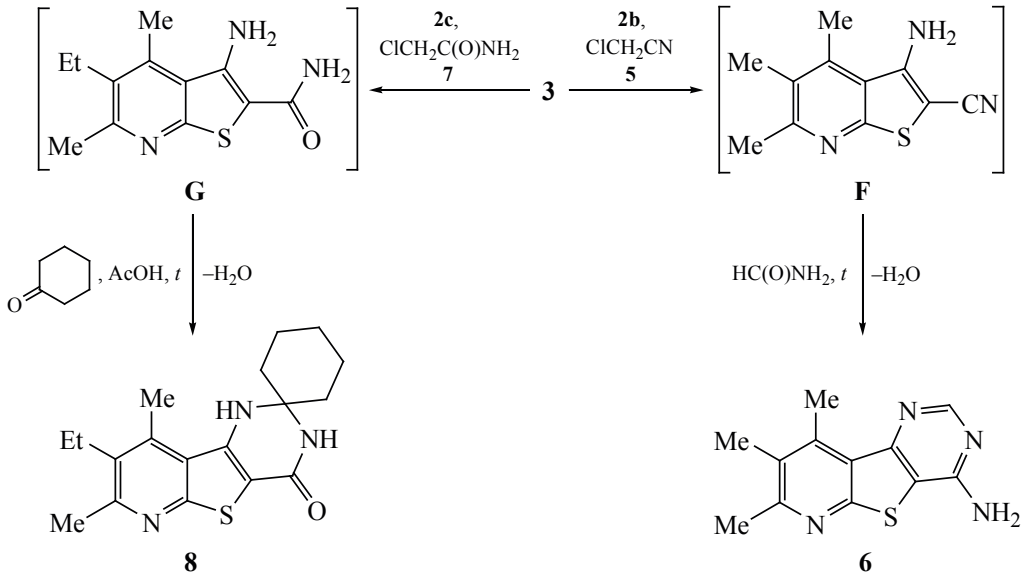

**Рис. 6.** Кристаллическая структура соединения **1c**.

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **1a–l**, **6**, **8** (см. эксперим. часть). Отметим наличие в спектрах ЯМР $^1$H сигналов протонов алифатических заместителей в характерных областях δ с типичным расщеплением, а также сигналов протонов NH и $NH_2$ в виде уширенных синглетов. Образование спиросочлененного фрагмента молекулы **8** подтверждает вицинальное расположение амино- и карбамоильной групп, что типично для таких систем [15].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для **1a**, **1b** и **1c** измерены на синхротронной станции «БЕЛОК» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (*T* 100 K, λ 0.96990 Å, φ-сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы *iMOSFLM*, входящей в комплекс программ

**Схема 2.**




ССР4 [16]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе *Scala* [17]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по $F^2$ в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода амино-групп выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{изо}$(H) = 1.2$U_{экв}$(N)]. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель «наездника») и изотропными параметрами смещения [$U_{iso}$(H) = 1.5$U_{eq}$(C) для $CH_3$-групп и $U_{iso}$(H) = 1.2$U_{eq}$(C) для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [18]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **1a**, **1b** и **1c** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 1880558 (**1a**), CCDC 1880559 (**1b**) и CCDC 1880560 (**1c**).

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР $^1$H и $^{13}$C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR–400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO-$d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite (для соединений **1a–c**, **e**, **f**, **h**, **i**, **6**). Образцы для HRMS растворяли в 1 мл DMSO, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в $CH_3CN$, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектры регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $[2DMSO + H]^+$ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Для остальных соединений (**1d**, **g**, **j–l**, **8**) масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице $CH_3COOH$, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

**Таблица 2.** Кристаллоструктурные данные для соединений **1a**, **1b** и **1c**.

| Соединение | **1a** | **1b** | **1c** |
|---|---|---|---|
| Элементный состав | $C_{14}H_{12}N_2OS_2$ | $C_{16}H_{13}ClN_2OS$ | $C_{17}H_{16}N_2O_2S$ |
| Молекулярная масса | 288.38 | 316.79 | 312.38 |
| Размеры монокристалла, мм | 0.05×0.15×0.25 | 0.10×0.10×0.25 | 0.10×0.10×0.20 |
| Сингония | моноклинная | моноклинная | моноклинная |
| Пространственная группа | *C*c | $P2_1$/c | $P2_1$/c |
| *a*, Å | 6.9652(14) | 7.1131(14) | 7.1300(14) |
| *b*, Å | 25.630(5) | 27.840(6) | 28.265(6) |
| *c*, Å | 7.2852(15) | 7.2401(14) | 7.2850(15) |
| β, град | 97.37(3) | 100.67(3) | 100.89(3) |
| *V*, Å$^3$ | 1289.8(5) | 1409.0(5) | 1441.7(5) |
| *Z* | 4 | 4 | 4 |
| $d_c$, г·см$^{-3}$ | 1.485 | 1.493 | 1.439 |
| *F*(000) | 600 | 656 | 656 |
| μ | 0.956 | 0.988 | 0.537 |
| 2θ | 76.76 | 76.86 | 76.98 |
| Количество измеренных отражений | 6331 | 18340 | 25378 |
| Количество независимых отражений ($R_{int}$) | 2054 (0.054) | 3017 (0.104) | 2995 (0.070) |
| Количество отражений с $I > 2\sigma(I)$ | 1947 | 2548 | 2645 |
| Количество уточняемых параметров | 181 | 199 | 209 |
| $R_1$; $wR_2$ [для отражений с $I > 2\ \sigma(I)$] | 0.041; 0.090 | 0.048; 0.123 | 0.039; 0.097 |
| $R_1$; $wR_2$ (все измеренные отражения) | 0.048; 0.097 | 0.057; 0.130 | 0.046; 0.102 |
| GOF по $F^2$ | 1.046 | 1.080 | 1.055 |
| коэффициент экстинкции | 0.004(1) | 0.013(2) | 0.006(1) |
| $T_{мин}$; $T_{макс}$ | 0.770; 0.940 | 0.770; 0.900 | 0.770; 0.900 |

**4,5,6-Триалкил-3-амино-2-ацилтиено[2,3-*b*]-пиридины 1a–l.** *Общая методика*. К перемешиваемой смеси 10 ммоль 1,3-дикетона **2a–c** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **3** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль) металлического натрия и 20 мл этанола, нагревали до 50°C и прибавляли 10 ммоль α-галогенкетона **4a–l**. Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C 5 ч и оставляли на сут, после чего разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном.

**(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(тиофен-2-ил)метанон (1a).** Выход 2.2 г (77%), желтые поленообразные кристаллы, т.пл. 230–232°C (AcOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3413, 3390, 3295 ($NH_2$), 1698 (C=O), 1648 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1$H, δ, м.д.: 2.47 с (3H, Me), 2.72 с (3H, Me), 7.07 с (1H, $H^5_{Py}$), 7.22–7.26 м (1H, $H^4_{тиофенил}$), 7.88–7.94 м (2H, $H^3$ и $H^4_{тиофенил}$), 8.10 уш.с (2H, $NH_2$). Спектр ЯМР $^{13}$C, δ, м.д.: 20.6, 24.4, 101.2, 121.7,

122.6, 128.9, 130.9, 133.2, 145.7, 146.4, 154.1, 161.5, 161.6, 179.3. Масс-спектр, *m/z* 289.0466 $[M + H]^+$. $C_{14}H_{12}N_2OS_2$. Вычислено (*M* + H) 289.0391.

**(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(4-хлорфенил)метанон (1b).** Выход 2.6 г (81%), желтые иглообразные кристаллы, т.пл. 191–193°C (AcOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3410–3305 ($NH_2$), 1684 (C=O). Спектр ЯМР $^1H$, δ, м.д.: 2.48 с (3H, Me), 2.73 с (3H, Me), 7.07 с (1H, $H^5_{Py}$), 7.57 д ($2H_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 7.74 д ($2H_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 8.06 уш.с (2H, $NH_2$). Спектр ЯМР $^{13}C$, δ, м.д.: 20.6, 24.5, 102.5, 121.9, 122.5, 129.0 (2C), 129.7 (2C), 136.2, 140.0, 146.6, 153.5, 161.5, 162.1, 187.9. Масс-спектр, *m/z* 317.0514 $[M + H]^+$. $C_{16}H_{13}ClN_2OS$. Вычислено (*M* + H) 317.0437.

**(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(4-метоксифенил)метанон (1c).** Выход 2.6 г (84%), желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 179–181°C (AcOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3402–3298 ($NH_2$), 1700 (C=O). Спектр ЯМР $^1H$, δ, м.д.: 2.47 с (3H, Me), 2.73 с (3H, Me), 3.81 с (3H, MeO), 7.02 с (1H, $H^5_{Py}$), 7.05 д ($2H_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 7.73 д ($2H_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 7.93 уш.с (2H, $NH_2$). Спектр ЯМР $^{13}C$, δ, м.д.: 20.5, 24.4, 55.8, 102.8, 114.1 (2C), 122.1, 122.4, 130.0 (2C), 133.8, 146.3, 158.8, 161.0, 161.8, 161.9, 188.5. Масс-спектр, *m/z*: 313.1008 $[M + H]^+$. $C_{17}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено (*M* + H) 313.0932.

**Бутил 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1d).** Выход 2.0 г (72%), бесцветный ватообразный продукт, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 118–120°C (BuOH). ИК спектр, ν $см^{-1}$: 3418, 3388, 3005 ($NH_2$), 1722 (C=O), 1634 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1H$, δ, м.д.: 0.91 т (3H, Me, *J* 7.4 Гц), 1.32–1.46 м (2H, $CH_2$), 1.57–1.74 м (2H, $CH_2$), 2.48 с (3H, Me), 2.71 с (3H, Me), 4.22 т (2H, $OCH_2$, *J* 6.5 Гц), 6.76 уш.с (2H, $NH_2$), 7.05 с (1H, $H^5_{Py}$). Спектр ЯМР $^{13}C$, δ, м.д.: 14.1, 19.2, 20.2, 24.3, 30.9, 64.1, 94.1, 122.2, 122.7, 145.5, 150.5, 160.0, 160.6, 165.3. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 279.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 60.32; H 6.41; N 9.92. $C_{14}H_{18}N_2O_2S$. Вычислено, %: C 60.41; H 6.52; N 10.06. *M* 278.4.

**3-Амино-4,6-диметил-*N*-(тиазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1e).** Выход 2.4 г (80%), светло-желтые пластинчатые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 248–250°C (BuOH), при 210°C сублимируются в кубические кристаллы. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3418–3295 (NH, $NH_2$), 1673 (CONH), 1644 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1H$, δ, м.д.: 2.48 с (3H, Me), 2.72 с (3H, Me), 6.86–7.05 м (4H, $H^4$ и $H^5_{тиазолил}$ и $NH_2$), 7.41 с (1H, $H^5_{Py}$), 12.58 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР $^{13}C$, δ, м.д.: 20.3, 23.0, 93.9, 111.8, 115.1, 122.0 (2C), 128.8, 132.1, 145.1, 146.3, 159.3, 160.5. Масс-спектр, *m/z* 305.0526 $[M + H]^+$. $C_{13}H_{12}N_4OS_2$. Вычислено (*M* + H) 305.0453.

**Изопропил 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилат (1f).** Выход 2.0 г (77%), светло-желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 103–105°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3407–3300 ($NH_2$), 1719 (C=O), 1635 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1H$, δ, м.д.: 1.25 д (6H, 2Me, *J* 6.2 Гц), 2.47 с (3H, Me), 2.68 с (3H, Me), 5.02–5.16 м (1H, OCH), 6.72 уш.с (2H, $NH_2$), 7.01 с (1H, $H^5_{Py}$). Спектр ЯМР $^{13}C$, δ, м.д.: 20.2, 22.3 (2C), 24.3, 67.9, 94.5, 122.2, 122.7, 145.5, 150.3, 160.0, 160.5, 164.9. Масс-спектр, *m/z* 265.1006 $[M + H]^+$. $C_{13}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено (*M* + H) 265.0932.

**Пропил 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (1g).** Выход 1.8 г (69%), желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 270–272°C (PrOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3422–3295 ($NH_2$), 1715 (C=O), 1632 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1H$, δ, м.д.: 0.94 т (3H, Me, *J* 7.4 Гц), 1.58–1.72 м (2H, $CH_2$), 2.49 с (3H, Me), 2.70 с (3H, Me), 4.17 т (2H, $OCH_2$, *J* 6.6 Гц), 6.75 уш.с (2H, $NH_2$), 7.03 с (1H, $H^5_{Py}$). Спектр ЯМР $^{13}C$, δ, м.д.: 10.8, 20.3, 22.3, 24.3, 65.8, 94.1, 122.3, 122.7, 145.6, 150.5, 160.1, 160.7, 165.4. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 265.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 58.96; H 5.96; N 10.48. $C_{13}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: C 59.07; H 6.10; N 10.60. *M* 264.4.

**3-Амино-*N*-(4-ацетилфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1h).** Выход 2.8 г (83%), светло-желтый порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 222–224°C (AcOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3412–3288 ($NH_2$), 1689 (C=O), 1674 (CONH), 1635 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1H$ ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.49 с (3H, Me), 2.51 с (3H, Me), 2.69 с (3H, MeCO), 7.05 с (1H, $H^5_{Py}$), 7.07 уш.с (2H, $NH_2$), 7.86 д ($2H_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 7.94 д ($2H_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 9.70 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР

$^{13}$C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 20.4, 24.3, 26.9, 120.4 (2C), 122.5, 123.9, 129.5 (2C), 132.1, 144.1, 145.3, 150.9, 159.2, 159.8, 166.4, 184.6, 197.1. Масс-спектр, *m/z* 340.1115 $[M + H]^+$. $C_{18}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено (*M* + H) 340.1041.

**Октил 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (1i).** Выход 2.6 г (79%), бесцветный ватообразный продукт, т.пл. 152–154°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3405–2284 ($NH_2$), 1698 (C=O), 1637 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1$H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.83 т (3H, Me, *J* 7.4 Гц), 1.19–1.46 м (10H, 5$CH_2$), 1.53–1.74 м (2H, $CH_2$), 2.48 с (3H, Me), 2.70 с (3H, Me), 4.19 т (2H, $OCH_2$, *J* 6.3 Гц), 6.75 уш.с (2H, $NH_2$), 7.02 с (1H, $H^5_{Py}$). Спектр ЯМР $^{13}$C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.4, 20.2, 22.5, 24.3, 25.9, 28.7, 28.9, 29.1, 31.6, 64.3, 119.2, 122.2, 123.0, 146.5, 151.4, 160.0, 160.6, 165.7. Масс-спектр, *m/z* 335.1785 $[M + H]^+$. $C_{18}H_{26}N_2O_2S$. Вычислено (*M* + H) 335.1715.

**3-Амино-4,5,6-триметил-*N*-(*o*-толил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1j).** Выход 2.3 г (70%), желтые кристаллы, т.пл. 228–230°C (BuOH), при 185°C сублимируются. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3418–3305 (NH, $NH_2$), 1674 (CONH), 1633 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1$H, δ, м.д.: 2.23 с (3H, Me), 2.24 с (3H, Me), 2.53 с (3H, Me), 2.66 с (3H, Me), 6.92 уш.с (2H, $NH_2$), 7.15 т (1$H_{аром}$, *J* 8.1 Гц), 7.20 т (1$H_{аром}$, *J* 8.1 Гц), 7.26 д (1$H_{аром}$, *J* 8.4 Гц), 7.29 д (1$H_{аром}$, *J* 8.2 Гц), 9.13 уш.с (1H, CONH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 326.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 66.29; H 5.74; N 12.85. $C_{18}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: C 66.43; H 5.88; N 12.91. *M* 325.4.

**3-Амино-4,6-диметил-*N*-фенил-5-этилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1k).** Выход 2.5 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 236–238°C (BuOH), при 170°C сублимируются. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3440–3289 (NH, $NH_2$), 1688 (CONH), 1639 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1$H, δ, м.д.: 1.10 т (3H, Me$CH_2$, *J* 7.2 Гц), 2.58 с (3H, Me), 2.73 уш.с (5H, Me и $CH_2$), 7.07 уш.с (3H, 1$H_{аром}$ и $NH_2$), 7.31 т (2$H_{аром}$, *J* 7.6 Гц), 7.67 д (2$H_{аром}$, *J* 7.9 Гц), 9.37 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР $^{13}$C, δ, м.д.: 14.0, 15.5, 21.6, 23.6, 97.5, 121.8 (2C), 123.9, 124.0, 128.8 (2C), 132.6, 139.3, 142.8, 150.1, 156,6, 158.2, 164.9. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 326.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 66.32; H 5.78; N 12.84. $C_{18}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: C 66.43; H 5.88; N 12.91. *M* 325.4.

**(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(4-бромфенил)метанон (1l).** Выход 2.9 г (75%), желтые кристаллы, т.пл. 218–220°C (диоксан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3410–3300 ($NH_2$), 1698 (C=O), 1641 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1$H, δ, м.д.: 1.19 т (3H, Me, *J* 7.5 Гц), 2.68 с (3H, Me), 2.81 уш.с (5H, Me и $CH_2$), 7.51 уш.с (2H, $NH_2$), 7.61 д (2$H_{аром}$, *J* 8.3 Гц), 7.73 д (2$H_{аром}$, *J* 8.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 390.1 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 55.39; H 4.36; N 7.05. $C_{18}H_{17}BrN_2OS$. Вычислено, %: C 55.53; H 4.40; N 7.20. *M* 389.3.

**7,8,9-Триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (6)** получали аналогично соединениям **1** при использовании 1.2 мл (10 ммоль) 3-метилацетилацетона **2b** и 0.63 мл (10 ммоль) α-хлорацетонитрила **5**. Затем осадок отфильтровывали и кипятили с обратным холодильником в 25 мл формамида в течении 2 ч. После остывания реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 1.7 г (68%), бесцветный порошок, т.пл. 332–334°C (AcOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3415–3307 ($NH_2$), 1642 (δ$NH_2$). Спектр ЯМР $^1$H, δ, м.д.: 2.53 с (3H, Me), 2.56 с (3H, Me), 2.97 с (3H, Me), 7.44 уш.с (2H, $NH_2$), 8.49 с (1$H_{аром}$). Спектр ЯМР $^{13}$C, δ, м.д.: 14.6, 15.1, 24.2, 112.0, 116.6, 124.1, 124.4, 145.0, 155.0, 155.6, 158.5, 158.8. Масс-спектр, *m/z* 245.0856 $[M + H]^+$. $C_{12}H_{12}N_4S$. Вычислено (*M*+H) 245.0783.

**7',9'-Диметил-8'-этил-1'*H*-спиро-{циклогексан-1,2'-пиридо[3',2:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин}-4'(3'*H*)-он (8)** получали аналогично соединениям **1** при использовании 1.35 мл (10 ммоль) 3-этил-2,4-пентандиона **2c** и 0.94 г (10 ммоль) α-хлорацетамида **7**. Затем осадок отфильтровывали и кипятили в течении 3 ч с обратным холодильником в 25 мл ледяной AcOH, прибавив 1.0 мл (10 ммоль) циклогексанона. После остывания реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 2.4 г (74%), бесцветный порошок, т.пл. 229–231°C (AcOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3300 (NH), 1666 (CONH). Спектр ЯМР $^1$H, δ, м.д.: 1.09 т (3H, Me$CH_2$, *J* 7.1 Гц), 1.22 уш.с (2H, $CH_2$), 1.56 уш.с (6H, 3$CH_2$), 2.03 уш.с (2H, $CH_2$), 2.54 с (3H, Me), 2.57 с (3H, Me), 2.73 к (2H, MeC$H_2$, *J* 7.1 Гц), 5.87

уш.с (1H, NH), 7.87 уш.с (1H, CONH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 330.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 65.53; H 6.94; N 12.68. $C_{18}H_{23}N_3OS$. Вычислено, %: C 65.62; H 7.04; N 12.75. *M* 329.5.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы повышения конкурентоспособности РУДН «5–100». Рентгеновские измерения были проведены на оборудовании уникальной научной установки Курчатовский источник синхротронного излучения, финансируемой Министерством образования и науки РФ (идентификатор проекта RFMEFI61917X0007).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parichehr M., Raffaello M., Roger D.N., Hasane R., Andrew W.T. Пат. 7390903 (2008). США. *РЖХим*. **2009**. 09.04-19О.85П.
2. Mermerian A.H., Case A., Stein R.L., Cuny G.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2007**, *17*, 3729–3732. doi 10.1016/j.bmcl.2007.04.027
3. Wardakhan W.W., Elmegeed G.A., Manhi F.M. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem*. **2005**, *180*, 125–140. doi 10.1080/104265090508028
4. Chen Z., Cirillo P.F., Disalvo D., Liu W., Marshall D.R., Wu L., Young E.R.R. Пат. 7119102 (**2006**). США. *РЖХим*. **2007**. 07.12-19О.79П.
5. Eggenweiler H.-M., Wolf M. Заявка 102005009440 (**2006**). Германия. *РЖХим*. **2007**. 07.15-19О.112П.
6. Cywin C.L., Chen Z., Fleck R.W., Hao M.-H., Hickey E., Liu W., Marshall D.R., Nemoto P., Sorcek R.J., Sun S., Wu J.-P., Morwick T., Emeigh J. Пат. 6964956 (**2005**). США. *РЖХим*. **2006**. 06.14-19О.69П.
7. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*. М.: Наука, **2006**.
8. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *Усп. хим*. **2018**, *87*, 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaidenko V.G., *Russ. Chem. Rev*. **2018**, *87*, 1–27.]
9. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гущин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Климочкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustynyuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 1275–1434.] doi 10.1134/S1070428017090019
10. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К.,

Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X

11. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *α-Цианотиоацетамид*. М.: Техносфера, **2018**. 224 с.
12. Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Al-Taifi E.A. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem*. **2004**, *179*, 513–520. doi 10.1080/10426500490422155
13. Reichelt C., Ludwig A., Schulze A., Daghish M., Leistner S. Заявка 1619196 (**2006**). ЕПВ. *РЖХим*. **2007**, 07.10-19О.118П.
14. Zheng G.Z., Bhatia P., Daanen J., Kolasa T., Patel M., Latshaw S., El Kouhen O.F., Chang R., Uchic M.E., Miller L., Nakane M., Lehto S.G., Honore M.P., Moreland R.B., Brioni J.D., Stewart A.O. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 7374–7388. doi 10.1021/jm0504407
15. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. *ЖОрХ*, **2008**, *44*, 415–422. [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 412–419.] doi 10.1134/S1070428008030172
16. Battye T.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr. Sect. D*, **2011**, *67*, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
17. Evans P. *Acta Crystallogr. Sect. D*, **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
18. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr. Sect C*, **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370

# One-Reactor Synthesis of Derivatives of Thieno[2,3-*b*]pyridines and Pyrido[3',2:4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines

**I. V. Dyachenko[a], V. D. Dyachenko[a], P. V. Dorovatovsky[b], V. N. Khrustalev[c, d], and V. G. Nenajdenko[e, *]**

*[a] Lugansk National University named after Taras Shevchenko, 91011, Ukraine, Lugansk, ul. Oboronnaya 2*
*[b] National Research Center «Kurchatov Institute», 123182, Russia, Moscow, pl. Akad. Kurchatova 1*
*[c] Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow, ul. Miklukho-Maclaya 6*
*[d] Institute of Organic Chemistry named after N.D. Zelinsky RAS, 119991, Russia, Moscow, Leninskii pr. 47*
*[e] Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow, Leninskie gory 1*
**e-mail: nenajdenko@gmail.com*

Received April 7, 2020; revised April 9, 2020; accepted April 13, 2020

By condensation of 3-methyl(ethyl)pentane-2,4-dione, cyanothioacetamide, α-halogenocarbonyl compounds, cyclohexanone and formamide, 4,5,6-trialkyl-3-amino-2-acylthieno[2,3-*b*]pyridines were synthesized, 7',9'-dimethyl-8'-ethyl-1'*H*-spiro[cyclohexane-1,2'-pyrido[3',2:4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine]-4'(3'*H*)-one and 7,8,9-trimethylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine. The structure of a number of obtained thieno-[2,3-*b*]pyridines was studied by X-ray diffraction.

**Keywords:** 3-methyl(ethyl)pentane-2,4-diones, cyanothioacetamide, α-halogenocarbonyl compounds, cyclohexanone, formamide, thieno[2,3-*b*] pyridines, pyrido[3',2:4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines, X-ray diffraction analysis