

Многокомпонентный синтез и молекулярное строение 3-амино-4-арил(гетарил)-5-арилкарбамоил-2-ароил- (алкоксикарбонил, арилкарбамоил)-6-метилтиено- [2,3-*b*]пиридинов

Иван В. Дяченко¹, Владимир Д. Дяченко¹, Павел В. Дороватовский²,
Виктор Н. Хрусталеv³, Валентин Г. Ненайденко^{4*}

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

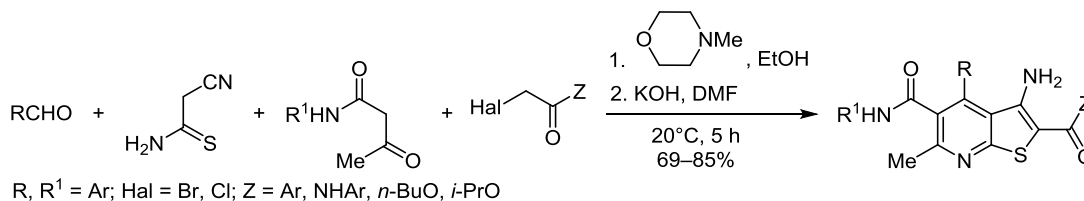
² Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт",
ул. Академика Курчатова, 1, Москва 123182, Россия; e-mail: paulgemini@mail.ru

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

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

Поступило 13.02.2019

Принято 20.02.2019



Разработан новый эффективный метод синтеза функционализированных тиено[2,3-*b*]пиридинов многокомпонентной конденсацией ароматических и гетероароматических альдегидов, цианотиоацетамида, ацетоацетанилидов и метиленактивных алкилирующих реагентов. Строение 3-амино-2-бензоил-6-метил-*N*-фенил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид, 3-амино-*N*²-(4-бромфенил)-6-метил-4-(3-метилтиофен-2-ил)-*N*⁵-(4-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2,5-дикарбоксамид и 3-амино-6-метил-2-(4-метилбензоил)-4-(2-хлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид изучено методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: ароматические альдегиды, цианотиоацетамид, ацетоацетанилиды, алкилирующие реагенты, тиено[2,3-*b*]пиридины, рентгеноструктурное исследование.

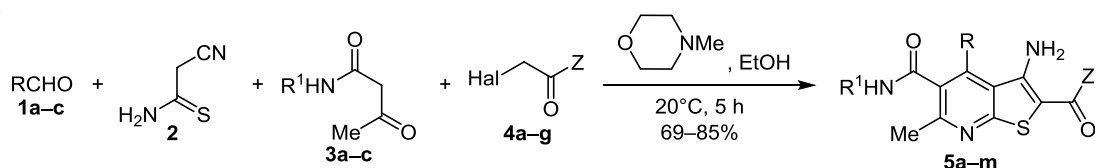
Функционализированные тиено[2,3-*b*]пиридины проявляют противоопухолевую^{1,2} и противовирусную^{3,4} активность, среди них обнаружены ингибиторы киназ^{5,6} и антидерматофитические агенты.⁷ Основные методы синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина состоят в достраивании к пиридиновому циклу тиофенового или к тиофеновому циклу пиридинового.⁸

В продолжение исследований по химии 3-амино-5-арилкарбамоил-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридинов, полученных путем достраивания тиофенового цикла к пиридиновому,^{9–13} нами разработан новый метод их синтеза, состоящий в многокомпонентной конденсации ароматических и гетероароматических альдегидов **1a–c**,

цианотиоацетамида **2**,^{14,15} ацетоацетанилидов **3a–c** и метиленактивных алкилирующих реагентов **4a–g**. Взаимодействие, протекающее в EtOH при 20 °C в присутствии эквимолярного количества *N*-метилморфолина с дальнейшим добавлением в реакционную смесь ДМФА и эквимолярного количества 10% водного раствора KOH, заканчивается образованием 3-амино-4-арил(гетарил)-5-арилкарбамоил-2-ароил(алкоксикарбонил, арилкарбамоил)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридинов **5a–m** с выходами до 85% (схема 1).

Механизм взаимодействия включает образование алкена **A** по реакции Кнёвенагеля и его присоединение по Михаэлю к СН-кислоте **3**, приводящее к аддукту **B**.

Схема 1



1 a R = 3-Me-thiophen-2-yl, b R = 2-ClC₆H₄, c R = 2-furyl; 3 a R¹ = 4-ClC₆H₄, b R¹ = 2-MeOC₆H₄, c R¹ = Ph

4 a Hal = Br, Z = 4-MeC₆H₄; b Hal = Cl, Z = 4-BrC₆H₄NH; c Hal = Cl, Z = NH₂; d Hal = Br, Z = Ph;

e Hal = Cl, Z = *n*-BuO; f Hal = Br, Z = 4-MeOC₆H₄; g Hal = Cl, Z = *i*-PrO

5 a R = 2-furyl, R¹ = Z = Ph; b R = 2-furyl, R¹ = 4-ClC₆H₄, Z = 4-BrC₆H₄NH; c R = 2-furyl, R¹ = 4-ClC₆H₄, Z = BuO;

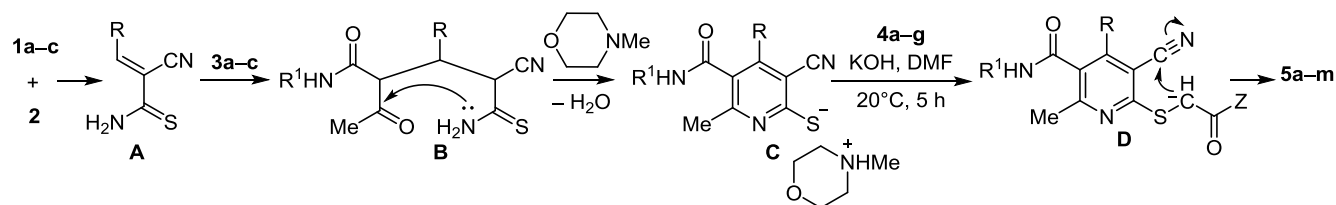
d R = 2-furyl, R¹ = Ph, Z = 4-MeC₆H₄; e R = 2-furyl, R¹ = Ph, Z = BuO; f R = 2-furyl, R¹ = 2-MeOC₆H₄, Z = 4-MeOC₆H₄;

g R = 2-furyl, R¹ = Ph, Z = *i*-PrO; h R = 2-furyl, R¹ = Ph, Z = 4-MeOC₆H₄; i R = 3-Me-thiophen-2-yl, R¹ = 4-ClC₆H₄, Z = 4-BrC₆H₄NH;

j R = 3-Me-thiophen-2-yl, R¹ = 4-ClC₆H₄, Z = NH₂; k R = 2-ClC₆H₄, R¹ = 4-ClC₆H₄, Z = 4-MeC₆H₄;

l R = 2-ClC₆H₄, R¹ = 4-ClC₆H₄, Z = 4-BrC₆H₄NH; m R = 2-ClC₆H₄, R¹ = 2-MeOC₆H₄, Z = 4-BrC₆H₄NH

Схема 2



В дальнейшем реализуется внутримолекулярная циклизация аддукта **B** в соль **C**, которая подвергается региоселективному алкилированию соединением **4** до тиоэфира **D**. Последний в условиях реакции замыкает тиофеновый цикл с образованием конечного продукта **5**. Несмотря на сложный характер последовательных превращений, целевые гетероциклы могут быть получены одnoreакторно (схема 2).

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений **5a–m** является наличие сигналов протонов метильной группы в виде синглетов при 2.52–2.77 м. д., сигналов аминогруппы в виде уширенных синглетов при 5.87–7.18 м. д., сигналов группы NH в виде уширенных синглетов в области 7.63–10.60 м. д., а также сигналов протонов ароматических заместителей в соответствующих областях спектра. В ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения валентных и деформационных колебаний аминогруппы в областях 3288–3445 и 1614–1648 см⁻¹ соответственно.

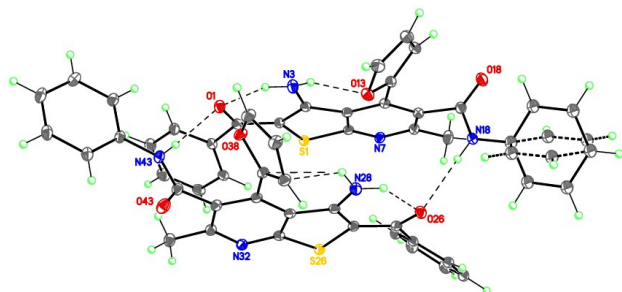


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **5a** (две кристаллографически независимые молекулы, образующие димер посредством водородной связи) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Толстыми пунктирами показана альтернативная позиция разупорядоченного фенильного заместителя с меньшей заселенностью. Тонкими пунктирами показаны водородные связи N–H···O и N–H···π(C=C).

Методом PCA нам удалось однозначно подтвердить структуры соединений **5a,i,k** и изучить особенности их строения (рис. 1–3).

Общее строение молекул **5a,i,k** в значительной степени определяется наличием достаточно прочных как внутримолекулярных N–H···O и N–H···π(C=C), так и межмолекулярных N–H···O и O–H···O водородных связей. Вследствие этого группа NH₂ во всех соединениях принимает слегка пирамидализованную конфигурацию (355 и 358, 357, 359° соответственно), а карбонильная группа во втором положении почти копланарна центральному тиено[2,3-*b*]пиридиновому фрагменту. Две кристаллографически независимые молекулы соединения **5a** различаются типом внутримолекулярной водородной связи с участием группы NH₂: две водородные связи N–H···O в одной из них и связи N–H···O и N–H···π(C=C) – в другой (рис. 1). Кроме того, диэдральный угол между плоскостями фуранильного заместителя и центрального бициклического

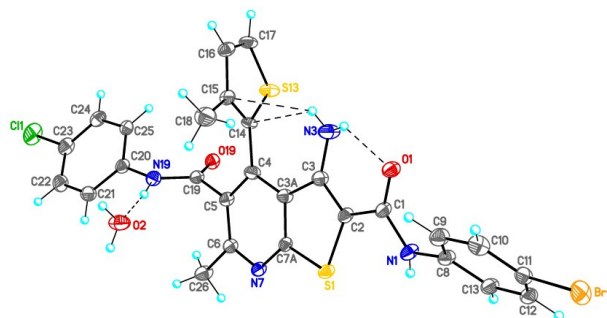


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **5i** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 40% вероятностью. Альтернативная позиция разупорядоченного 3-метилтиофенового заместителя не показана. Тонкими пунктирами показаны водородные связи N–H···O и N–H···π(C=C).

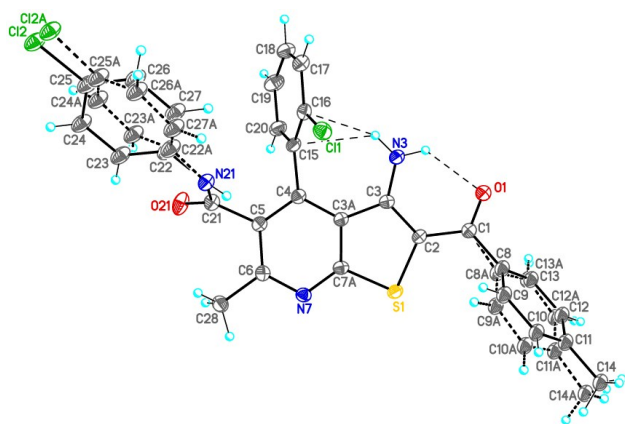


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **5k** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 40% вероятностью. Толстыми пунктирами показаны альтернативные позиции разупорядоченных 4-метилфенильного и 4-хлорфенильного заместителей. Тонкими пунктирами показаны водородные связи N–H...O и N–H... π (C=C).

фрагмента существенно отличается от стерически предпочтительного перпендикулярного ($45.76(6)$ и $54.67(7)^\circ$ соответственно). Диэдральные углы между плоскостями тиофенового (соединение **5i**) и 2-хлорфенильного (соединение **5k**) заместителей и центрального бициклического фрагмента равны $75.4(2)$ и $79.41(8)^\circ$ соответственно.

Конформация (галоген)фениламинозаместителей напрямую связана с межмолекулярными водородными связями. Так, в кристалле соединения **5a** две кристаллографически независимые молекулы образуют прочные димеры за счет двух водородных связей N–H...O, которые в дальнейшем связаны в зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографической оси *b* посредством водородных связей C–H...O (рис. S1 в сопроводительных материалах). В кристаллах соединений **5i,k** молекулы образуют слои, параллельные плоскостям (0 0 1) и (0 1 0) соответственно, причем в случае соединения **5i** слои образуются за счет водородных связей N–H...O, O–H...N и O–H...O через сольватные молекулы воды (рис. S2 и S3 в сопроводительных материалах).

Таким образом, многокомпонентная конденсация, ароматических и гетероароматических альдегидов, циантоацетамида, ацетоацетанилидов и алкилирующих реагентов, является удобным методом синтеза функционализированных тиено[2,3-*b*]пиридинов – потенциальных полупродуктов для перспективных биологически активных молекул.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворах CDCl_3 (соединения **5d–f,h**) и $\text{DMSO-}d_6$ (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **5g** записаны на спектрометре Varian VXR-500 (500 и 125 МГц соответ-

ственно) в $\text{DMSO-}d_6$. Масс-спектры соединений **5a,b,i,k** зарегистрированы на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite с вводом образцов, растворенных в 1 мл DMSO и разбавленных в 100 раз 1% HCOOH в MeCN , шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника отключают, напряжение на игле 3.5 кВ, температура капилляра 275°C . Масс-спектры зарегистрированы в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты: ион $2\text{DMSO}+\text{H}^+$ (m/z 157.03515) в режиме положительных ионов и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в режиме отрицательных ионов. Масс-спектры остальных соединений записаны на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (ввод образцов в матрице AcOH , ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществлен на приборе PerkinElmer CHN-analyzer. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений выполнен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе Me_2CO –гексан, 3:5, проявление в парах иода и УФ свете.

Синтез замещенных тиено[2,3-*b*]пиридинов 5a–m (общая методика). К перемешиваемой смеси 10 ммоль альдегида **1a–c**, 1.0 г (10 ммоль) циантоацетамида **2** и 30 мл ДМФА при 20°C добавляют 3 капли *N*-метилморфолина и перемешивают в течение 15 мин до начала кристаллизации алкена **A**. Затем к смеси добавляют 10 ммоль ацетоацетанилида **3a–c** и 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина, перемешивают в течение 30 мин до наступления гомогенной фазы растворения и оставляют. Через 1 сут. к перемешиваемой смеси добавляют 30 мл ДМФА и 10 ммоль алкилирующего реагента **4a–g**, перемешивают в течение 1 ч и добавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH , перемешивают в течение 2 ч и оставляют. Через 1 сут. смесь разбавляют равным объемом H_2O и отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают H_2O , EtOH и гексаном.

3-Амино-2-бензоил-6-метил-*N*-фенил-4-(фуран-2-ил)-тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5a). Выход 3.9 г (85%), желтые поленообразные кристаллы, т. пл. $232\text{--}234^\circ\text{C}$ (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (δNH_2), 1667 (CONH), 1703 (C=O), 3310–3404 (NH , NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.60 (3H, с, CH_3); 6.69 (1H, уш. с, H-4 Fur); 6.86 (1H, д, $J = 3.4$, H-3 Fur); 7.07 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.17 (2H, уш. с, NH_2); 7.29 (2H, т, $J = 7.7$, H Ph); 7.49–7.64 (5H, м, H Ph); 7.75 (2H, д, $J = 6.8$, H Ph); 7.95 (1H, д, $J = 2.5$, H-5 Fur); 10.48 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2; 104.1; 112.8; 114.3; 119.3 (2C); 120.1; 124.5; 127.8 (2C); 129.0 (2C); 129.3 (2C); 130.8; 131.8; 133.2; 138.8; 141.0; 145.3; 146.2; 150.5; 157.8; 161.7; 165.2; 189.7. Найдено, m/z : 454.1223 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 454.1220.

3-Амино-*N*-(4-бромфенил)-6-метил-4-(фуран-2-ил)-*N*-(4-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2,5-дикарбоксамид (5b). Выход 4.4 г (76%), желтый порошок, т. пл. $147\text{--}149^\circ\text{C}$ (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (δNH_2), 1665

(CONH), 3296–3387 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.60 (3H, с, CH₃); 6.24 (2H, уш. с, NH₂); 6.64 (1H, д, *J* = 3.4, H-4 Fur); 6.77 (1H, д, *J* = 4.1, H-3 Fur); 7.35 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.47 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.52 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.63 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.91 (1H, с, H-5 Fur); 9.73 (1H, уш. с, NH); 10.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.0; 112.6 (2C); 114.0 (2C); 115.9; 126.4 (4C); 126.6 (4C); 129.2 (4C); 131.7 (4C); 137.8; 145.9 (2C); 165.6. Найдено, *m/z*: 580.9880 [M–H][–]. C₂₆H₁₇BrClN₄O₃S. Вычислено, *m/z*: 580.9906.

Бутил-3-амино-6-метил-4-(фуран-2-ил)-5-(4-хлорофенил)карбамоилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5с). Выход 3.6 г (75%), желтый порошок, т. пл. 168–170 °С (AcOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1641 (δNH₂), 1666 (CONH), 1712 (COO), 3292–3407 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.94 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃(CH₂)₃); 1.25–1.46 (2H, м, CH₂); 1.54–1.76 (2H, м, CH₂); 2.63 (3H, с, CH₃); 4.25 (2H, т, *J* = 6.6, OCH₂); 6.08 (2H, уш. с, NH₂); 6.69 (1H, уш. с, H-4 Fur); 6.83 (1H, д, *J* = 3.0, H-3 Fur); 7.36 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.55 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.93 (1H, с, H-5 Fur); 10.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1; 19.2; 23.0; 30.8; 64.5; 95.9; 112.7; 114.2; 119.9; 121.6 (2C); 128.2; 129.3 (2C); 130.5; 132.6; 137.8; 145.4; 146.2; 148.0; 156.6; 160.6; 164.9; 165.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 484 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 59.41; H 4.39; N 8.55. C₂₄H₂₂ClN₃O₄S. Вычислено, %: C 59.56; H 4.58; N 8.68.

3-Амино-6-метил-2-(4-метилбензоил)-*N*-фенил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5d). Выход 3.7 г (80%), светло-желтый порошок, т. пл. 246–248 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1638 (δNH₂), 1666 (CONH), 1714 (C=O), 3311–3405 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.43 (3H, с, CH₃); 2.59 (3H, с, CH₃); 6.59 (1H, т, *J* = 3.4, H-4 Fur); 6.83 (1H, д, *J* = 3.0, H-3 Fur); 7.18 (2H, уш. с, NH₂); 7.25 (1H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.30 (2H, д, *J* = 7.9, H Ar); 7.34 (2H, т, *J* = 8.0, H Ar); 7.47 (2H, д, *J* = 7.9, H Ar); 7.62 (1H, с, H-5 Fur); 7.74 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.88 (1H, уш. с, CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 468 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 69.18; H 4.33; N 8.78. C₂₇H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: C 69.36; H 4.53; N 8.99.

Бутил-3-амино-6-метил-5-фенилкарбамоил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5е). Выход 3.3 г (74%), желтый порошок, при УФ облучении флуоресцирует, т. пл. 80–82 °С (BuOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1640 (δNH₂), 1668 (CONH), 1718 (COO), 3310–3422 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.97 (3H, т, *J* = 7.4, CH₃(CH₂)₃); 1.38–1.51 (2H, м, CH₂); 1.66–1.73 (2H, м, CH₂); 2.77 (3H, с, CH₃); 4.28 (2H, т, *J* = 6.6, OCH₂); 5.87 (2H, уш. с, NH₂); 6.57 (1H, с, H-4 Fur); 6.80 (1H, д, *J* = 3.1, H-3 Fur); 7.21 (1H, т, *J* = 8.0, H Ph); 7.26–7.31 (3H, м, H-5 Fur, H Ph); 7.39 (2H, д, *J* = 7.7, H Ph); 7.63 (1H, уш. с, CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 450 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 63.98; H 5.03; N 9.14. C₂₄H₂₃N₃O₄S. Вычислено, %: C 64.13; H 5.16; N 9.35.

3-Амино-6-метил-2-(4-метоксибензоил)-*N*-(2-метоксифенил)-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5f). Выход 4.0 г (78%), светло-желтое ватобразное вещество, при УФ облучении флуоресцирует,

т. пл. 217–219 °С (AcOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1635 (δNH₂), 1669 (CONH), 1713 (C=O), 3296–3417 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77 (3H, с, CH₃); 3.80 (3H, с, CH₃O); 3.89 (3H, с, CH₃O); 6.55 (1H, с, H-4 Fur); 6.80 (1H, д, *J* = 3.0, H-3 Fur); 6.85 (2H, д, *J* = 7.9, H Ar); 6.88–7.02 (3H, м, H Ar, NH₂); 7.07 (2H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.62 (1H, с, H-5 Fur); 7.77 (1H, уш. с, CONH); 7.88 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.31 (1H, д, *J* = 7.2, H Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 514 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 65.42; H 4.37; N 8.03. C₂₈H₂₃N₃O₅S. Вычислено, %: C 65.51; H 4.52; N 8.19.

Изопропил-3-амино-6-метил-5-фенилкарбамоил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5g). Выход 3.1 г (71%), желтый порошок, т. пл. 103–105 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1639 (δNH₂), 1665 (CONH), 1714 (COO), 3300–3422 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 (6H, д, *J* = 6.3, 2CH₃); 2.54 (3H, с, CH₃); 5.16–5.24 (1H, κ, *J* = 6.3, OCH); 6.04 (2H, уш. с, NH₂); 6.69 (1H, д, *J* = 3.3, *J* = 1.8, H-4 Fur); 6.83 (1H, д, *J* = 3.3, H-3 Fur); 7.10 (1H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.32 (2H, д, *J* = 7.9, H Ph); 7.51 (2H, д, *J* = 8.1, H Ph); 7.95 (1H, д, *J* = 0.8, H-5 Fur); 10.49 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.3 (2C); 23.0; 68.5; 97.2; 112.7; 114.0; 120.0; 120.2 (2C); 124.5; 129.3 (2C); 130.8; 132.5; 138.9; 145.5; 145.9; 147.9; 156.6; 160.4; 164.5; 165.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 436 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 63.38; H 4.72; N 9.55. C₂₃H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: C 63.43; H 4.86; N 9.65.

3-Амино-6-метил-2-(4-метоксибензоил)-*N*-фенил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5h). Выход 3.4 г (70%), ярко-желтый порошок, т. пл. 120–122 °С (BuOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1645 (δNH₂), 1667 (CONH), 1711 (C=O), 3295–3415 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.52 (3H, с, CH₃); 3.86 (3H, с, CH₃O); 6.58 (1H, уш. с, H-4 Fur); 6.97 (1H, уш. с, H-3 Fur); 6.98 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.15 (2H, уш. с, NH₂); 7.25 (1H, т, *J* = 7.2, H Ph); 7.34 (2H, т, *J* = 7.2, H Ph); 7.52 (2H, д, *J* = 7.5, H Ph); 7.60 (1H, уш. с, H-5 Fur); 7.84 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.17 (1H, уш. с, CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 484 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 66.87; H 4.22; N 8.58. C₂₇H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: C 67.07; H 4.38; N 8.69.

3-Амино-*N*²-(4-бромфенил)-6-метил-4-(3-метилтиофен-2-ил)-*N*⁵-(4-хлорофенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2,5-дикарбоксамид (5i). Выход 5.0 г (81%), желтые кристаллы, при УФ облучении флуоресцируют, т. пл. 274–276 °С (BuOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1647 (δNH₂), 1671 (CONH), 3280–3422 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.97 (3H, с, CH₃); 2.61 (3H, с, CH₃); 5.92 (2H, уш. с, NH₂); 6.99 (1H, д, *J* = 5.1, H-4 Th); 7.31 (2H, д, *J* = 6.8, H Ar); 7.44 (2H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.46 (2H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.62 (2H, д, *J* = 6.8, H Ar); 7.65 (1H, д, *J* = 5.1, H-5 Th); 9.66 (1H, уш. с, CONH); 10.58 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.6; 22.9; 97.9; 115.8; 118.3; 121.5 (2C); 123.5 (2C); 126.8; 128.0; 128.4 (2C); 129.2; 130.1; 131.7 (2C); 132.4; 136.6; 137.7; 138.5; 138.6; 147.3; 155.7; 159.1; 164.1; 165.0. Найдено, *m/z*: 610.9809 [M–H][–]. C₂₇H₁₉BrClN₄O₂S₂. Вычислено, *m/z*: 610.9785.

3-Амино-6-метил-4-(3-метилтиофен-2-ил)-N⁵-(4-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2,5-дикарбоксамид (5j). Выход 3.6 г (79%), ярко-желтый порошок, при УФ облучении флуоресцирует, т. пл. 293–295 °С (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1638 (δ NH₂), 1672 (CONH), 3311–3418 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (3H, с, CH₃); 2.62 (3H, с, CH₃); 5.78 (2H, уш. с, NH₂); 6.99 (1H, д, *J* = 4.8, H-4 Th); 7.27 (2H, уш. с, CONH₂); 7.33 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.47 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.64 (1H, д, *J* = 4.8, H-5 Th); 10.58 (1H, уш. с, CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 457 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 55.08; H 3.66; N 12.07. C₂₁H₁₇ClN₄O₂S₂. Вычислено, %: C 55.20; H 3.75; N 12.26.

3-Амино-6-метил-2-(4-метилбензоил)-4-(2-хлорфенил)-N-(4-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5k). Выход 3.8 г (69%), желтые кристаллы, т. пл. 262–264 °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1647 (δ NH₂), 1668 (CONH), 1709 (C=O), 3315–3445 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, CH₃); 2.63 (3H, с, CH₃); 6.52 (2H, уш. с, NH₂); 7.28 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.32 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.38 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.47 (1H, т, *J* = 8.9, H Ar); 7.51 (1H, т, *J* = 8.1, H Ar); 7.61 (1H, т, *J* = 6.2, H Ar); 7.63 (1H, д, *J* = 6.2, H Ar); 7.66 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 10.53 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.5; 23.2; 104.0; 119.6; 121.5 (4C); 127.9 (4C); 129.2 (4C); 129.5; 132.1 (2C); 133.2; 137.5; 138.3; 141.9 (2C); 150.1; 157.4; 161.1; 164.6; 189.4. Найдено, *m/z*: 546.0806 [M–H]⁻. C₂₉H₂₀Cl₂N₃O₂S. Вычислено, *m/z*: 546.0729.

3-Амино-N²-(4-бромфенил)-6-метил-4-(2-хлорфенил)-N⁵-(4-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2,5-дикарбоксамид (5l). Выход 4.6 г (73%), темно-красные кристаллы, при УФ облучении флуоресцируют, т. пл. 312–314 °С (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1640 (δ NH₂), 1665 (CONH), 3288–3430 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.67 (3H, с, CH₃); 5.70 (2H, уш. с, NH₂); 7.32 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.38–7.52 (6H, м, H Ar); 7.57–7.68 (4H, м, H Ar); 10.63 (2H, уш. с, 2CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 627 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.55; H 2.94; N 8.81. C₂₈H₁₉BrCl₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 53.69; H 3.06; N 8.95.

3-Амино-N²-(4-бромфенил)-6-метил-N⁵-(2-метокси-фенил)-4-(2-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2,5-дикарбоксамид (5m). Выход 5.3 г (85%), желтый порошок, т. пл. 277–279 °С (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1614 (δ NH₂), 1655 (CONH), 3318, 3396, 3476 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.72 (3H, с, CH₃); 3.78 (3H, с, CH₃O); 5.73 (2H, уш. с, NH₂); 6.83 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.00 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.10 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.32 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 7.44–7.58 (4H, м, H Ar); 7.64 (4H, т, *J* = 8.7, H Ar); 9.65 (1H, уш. с, CONH); 9.68 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.1; 56.2; 98.0; 112.0; 115.8; 120.5; 120.6; 123.6; 123.9 (4C); 126.5; 129.9; 131.4; 131.7 (4C); 131.8; 133.1; 138.7; 140.6; 147.5; 151.6; 156.4; 158.8; 164.2; 165.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 622 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 55.88; H 3.44; N 8.95. C₂₉H₂₂BrClN₄O₃S. Вычислено, %: C 56.01; H 3.57; N 9.01.

Рентгеноструктурное исследование соединений 5a,i,k выполнено на синхротронной станции "БЕЛОК" Национального исследовательского центра "Курчатов-

ский институт", используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (100.0(2) К, λ 0.96990 Å, ϕ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4.¹⁶ Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala.¹⁷

Соединение 5a. Желтые призматические кристаллы, C₂₆H₁₉N₃O₃S (*M_r* 453.50), моноклинные, пространственная группа *P*₂₁/*c*; *a* 10.184(2), *b* 30.374(6), *c* 14.527(3) Å; β 104.00(3)°; *V* 4360.1(16) Å³; *Z* 8; *d*_{выч} 1.382 г/см³; *F*(000) 1888; μ 0.416 мм⁻¹. Всего собрано 56256 отражений (8957 независимых отражений, *R*_{int} 0.084, 2 θ 76.96°). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для неводородных атомов. (Амино)-фенильный заместитель одной из двух кристаллографически независимых молекул разупорядочен по двум позициям с заселенностями 0.9:0.1. Атомы водорода аминогрупп локализованы объективно из разностных фурье-синтезов электронной плотности и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения (*U*_{изо}(H) = 1.2*U*_{экр}(N)). Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения (*U*_{изо}(H) = 1.5*U*_{экр}(C) для групп CH₃ и *U*_{изо}(H) = 1.2*U*_{экр}(C) для остальных групп). Окончательные факторы расходимости *R*₁ 0.050 для 7552 независимых отражений с *I* ≥ 2 σ (*I*) и *wR*₂ 0.136 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.66 и –0.90 е/Å³. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 5a депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1896354).

Соединение 5i. Желтые пластинчатые кристаллы, C₂₇H₂₀N₄O₂S₂ClBr·H₂O (*M_r* 629.96), триклинные, пространственная группа *P*-1; *a* 9.5200(19), *b* 9.766(2), *c* 17.160(3) Å; α 74.91(3)°, β 83.54(3)°, γ 64.03(3)°; *V* 1384.9(6) Å³; *Z* 2; *d*_{выч} 1.511 г/см³; *F*(000) 640; μ 1.230 мм⁻¹. Всего собрано 18895 отражений (5547 независимых отражений, *R*_{int} 0.053, 2 θ 76.82°). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для неводородных атомов. 3-Метилтиофеновый заместитель разупорядочен по двум позициям с равными заселенностями. Атомы водорода аминогрупп и сольватной молекулы воды локализованы объективно из разностных фурье-синтезов электронной плотности и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения (*U*_{изо}(H) = 1.2*U*_{экр}(N) и 1.5*U*_{экр}(O)). Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения (*U*_{изо}(H) = 1.5*U*_{экр}(C) для группы CH₃ и *U*_{изо}(H) = 1.2*U*_{экр}(C) для остальных групп). Окончательные факторы расходимости *R*₁ 0.050 для 4916 независимых отражений с

$I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.123 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.48 и $-0.62 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **5i** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1896355).

Соединение 5k. Желтые пластинчатые кристаллы, $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCL}_2$ (M_r 546.45), моноклинные, просторанственная группа $P2_1/n$; a 8.9393(18), b 31.024(6), c 9.901(2) \AA ; β 108.76(3) $^\circ$; V 2600.0(10) \AA^3 ; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.396 $\text{г}/\text{см}^3$; $F(000)$ 1128; μ 0.854 мм^{-1} . Всего собрано 36328 отражений (5519 независимых отражений, R_{int} 0.086, 2θ 76.95 $^\circ$). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. 4-Метилфенильный и 4-хлорфенильный заместители разупорядочены каждый по двум позициям с равными заселенностями. Атомы водорода аминогрупп локализованы объективно из разностных фурье-синтезов электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эки}}(\text{N})$). Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{эки}}(\text{C})$ для групп CH_3 и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эки}}(\text{C})$ для остальных групп). Окончательные факторы расходимости R_1 0.088 для 3927 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.229 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 1.09 и $-0.77 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **5k** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1896356).

Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.¹⁸

Файл сопроводительных материалов, содержащий данные PCA соединения **5a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № 4.1154.2017/4.6).

Список литературы

1. Reichelt, C.; Ludwig, A.; Leistner, S. Заявка 1683799 ЕПВ; *РЖХим.* **2007**, 07.20-190.115П.
2. Eggenweiler, H.-M.; Wolf, M. Заявка 102005024245 Германия; *РЖХим.* **2007**, 07.15-190.113П.
3. Thorarensen, A. US Patent 6924283; *РЖХим.* **2006**, 06.05-190.89П.
4. Leistner, S.; Ludwig, A.; Reichelt, C.; Schulze, A. Заявка 1681292 ЕПВ; *РЖХим.* **2007**, 07.20-190.116П.
5. Boschelli, D. H.; Zhang, N.; Sosa, A. C. B.; Durutlic, H.; Wu, B. US Patent 6987116; *РЖХим.* **2006**, 06.16-190.83П.
6. Simard, J. R.; Grutter, C.; Pawar, V.; Aust, B.; Wolf, A.; Rabiller, M.; Wulfert, S.; Robubi, A.; Kluter, S.; Ottmann, C.; Rauh, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18478.
7. Gaber, H. M.; Ouf, S. A. *Afinidad* **2005**, 62, 337.
8. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*; Литвинов, В. П.; Доценко, В. В.; Кривокольско, С. Г., Ред.; Наука: Москва, 2006, с. 6.
9. Dyachenko, V. D.; Krivokolysko, S. G. Nesterov, V. N.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 1066. [*Химия гетероцикл. соединений* **1996**, 1243.]
10. Krivokolysko, S. G.; Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 583. [*Химия гетероцикл. соединений* **1997**, 672.]
11. Krivokolysko, S. G.; Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, 33, 1018. [*Журн. орган. химии* **1997**, 33, 1088.]
12. Dyachenko, V. D.; Tkachev, R. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 731. [*Журн. орган. химии* **2002**, 38, 768.]
13. Dyachenko, V. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 447. [*Журн. общ. химии* **2005**, 75, 483.]
14. Dyachenko, V. D.; Dyachenko, I. V.; Nenajdenko, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 1. [*Успехи химии* **2018**, 87, 1.]
15. Магеррамов, А. М.; Шихалиев, Н. Г.; Дяченко, В. Д.; Дяченко, И. В.; Ненайденко, В. Г. *α -Цианотиоацетамид*; Техносфера: Москва, 2018.
16. Battye, T. G.; Kontogiannis, L.; Johnson, O.; Powell, H. R.; Leslie, A. G. W. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2011**, 67, 271.
17. Evans, P. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2006**, 62, 72.
18. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, 71, 3.