

УДК 547.594.3+547.825+547.828+547.834+548.737

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНАМИДА И ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНА

© 2024 г. И. В. Дяченко^а, В. Д. Дяченко^а, П. В. Дороватовский^б,
В. Н. Хрусталева^{с, д}, В. Г. Ненайденко^{е, *}

^аФГБОУ ВО “Луганский государственный педагогический университет”,
Россия, 291011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^бНациональный исследовательский центр “Курчатовский институт”,
Россия, 123182 Москва, ул. Акад. Курчатова, 1

^сФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”,
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^дФГБУН “Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского”,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^еФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 15.06.2023 г.

Принята к публикации 17.06.2023 г.

Осуществлен синтез новых производных никотинамида, инициируемый реакцией енаминокетонов, арил(гетарил)метиленцианотиоацетамидов, алкилирующих реагентов, формамида и циклоалканонов. Ряд полученных соединений изучен методом РСА.

Ключевые слова: реакция Сторка, никотинамид, тиено[2,3-*b*]пиридина, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749224040044, **EDN:** RZIKUR

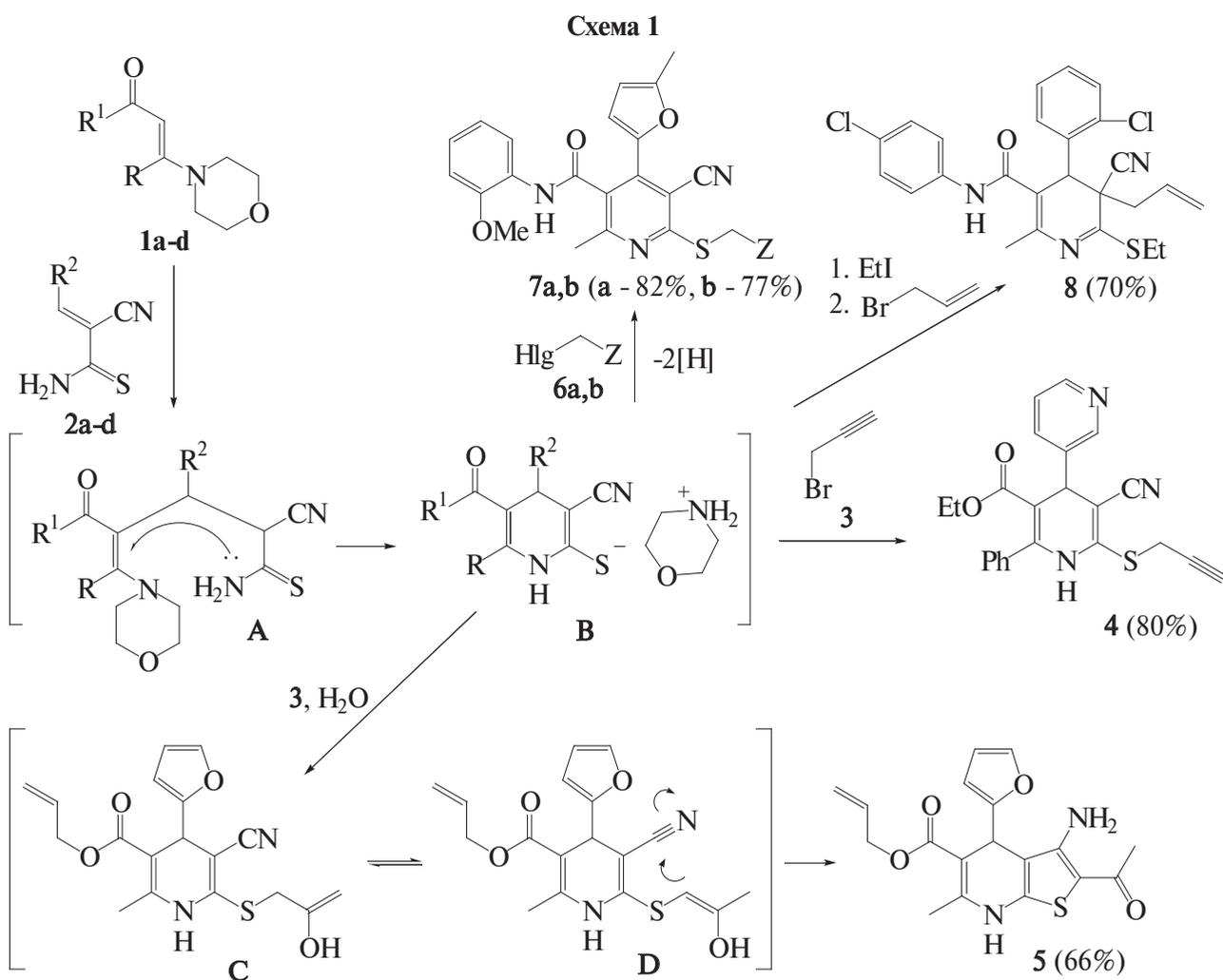
ВВЕДЕНИЕ

Среди производных нитрилов и амидов никотиновой кислоты обнаружены антагонисты аденозиновых рецепторов А2А человека [1], ингибиторы холинэстеразы [2], антиоксиданты [3], блокаторы кальциевых каналов [4], а также соединения, проявляющие кардиоваскулярную [5], противомикробную [6], противовирусную [7, 8] активность. Основные методы их синтеза основаны на следующих подходах: конденсация 1,3-дикарбонильных соединений с цианотиоацетамидом [9, 10]; кросс-рециклизация 4Н-тиопиранов с аминами [11] или алкилирующими реагентами [12]; реакция нуклеофильного винильного замещения [13]; внутримолекулярная циклизация 1,3-бутадиен-1-тиолатов [14]; конденсация енаминокетонов с цианотиоацетамидом [15, 16]; взаимодействие

халконов с СН-кислотами [17, 18]; реакция альдегидов с двумя СН-кислотами [19–21] и взаимодействие арил(гетарил)метиленцианотиоацетамидов с СН-кислотами [22, 23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом приведенных данных по высокому фармацевтическому потенциалу функционализированных производных никотинамида и в продолжение работ по химии пиридина [24–27] нами разработан новый перспективный многокомпонентный метод синтеза [28–33] нитрилов, эфиров и амидов никотиновой кислоты. Показано, что конденсация этил-3-морфолино-3-фенилакрилата (**1a**) с пиридин-3-илметиленцианотиоацетамидом (**2a**) и пропаргилбромидом (**3**) протекает в абсолютном этаноле при 20°C с образованием



1: R = Ph, R¹ = EtO (a); Me, CH₂=CH-CH₂O (b); Me, 2-MeOC₆H₄NH (c); Me, 4-ClC₆H₄NH (d).

2: R² = пиридин-3-ил (a), фур-2-ил (b), 5-метилфур-2-ил (c), 2-ClC₆H₄ (d).

6: Hlg = Cl, Z = PrOCO (a); I, H (b).

7: Z = PrOCO (a); H (b).

этил-2'-метил-6'-(проп-2-ин-1-илтио)-5'-циано-1',4'-дигидро[3,4'-бипиридин]-3'-карбоксилата (**4**). Вероятно, на первой стадии реакции осуществляется взаимодействие алкена **2** с енамином **1** по Сторку [34, 35] с образованием аддукта **A**. Затем происходит его внутримолекулярная циклизация, приводящая к формированию 1,4-дигидропиридиновой системы, стабилизирующейся в форме соли **B**. Реализующееся впоследствии алкилирование тиолатов **B** пропаргилбромидом (**3**) приводит к образованию тиоэфира **4** (схема 1).

К иному результату приводит взаимодействие соединения **1b** с 2-фурфурилиденцианотиоаце-

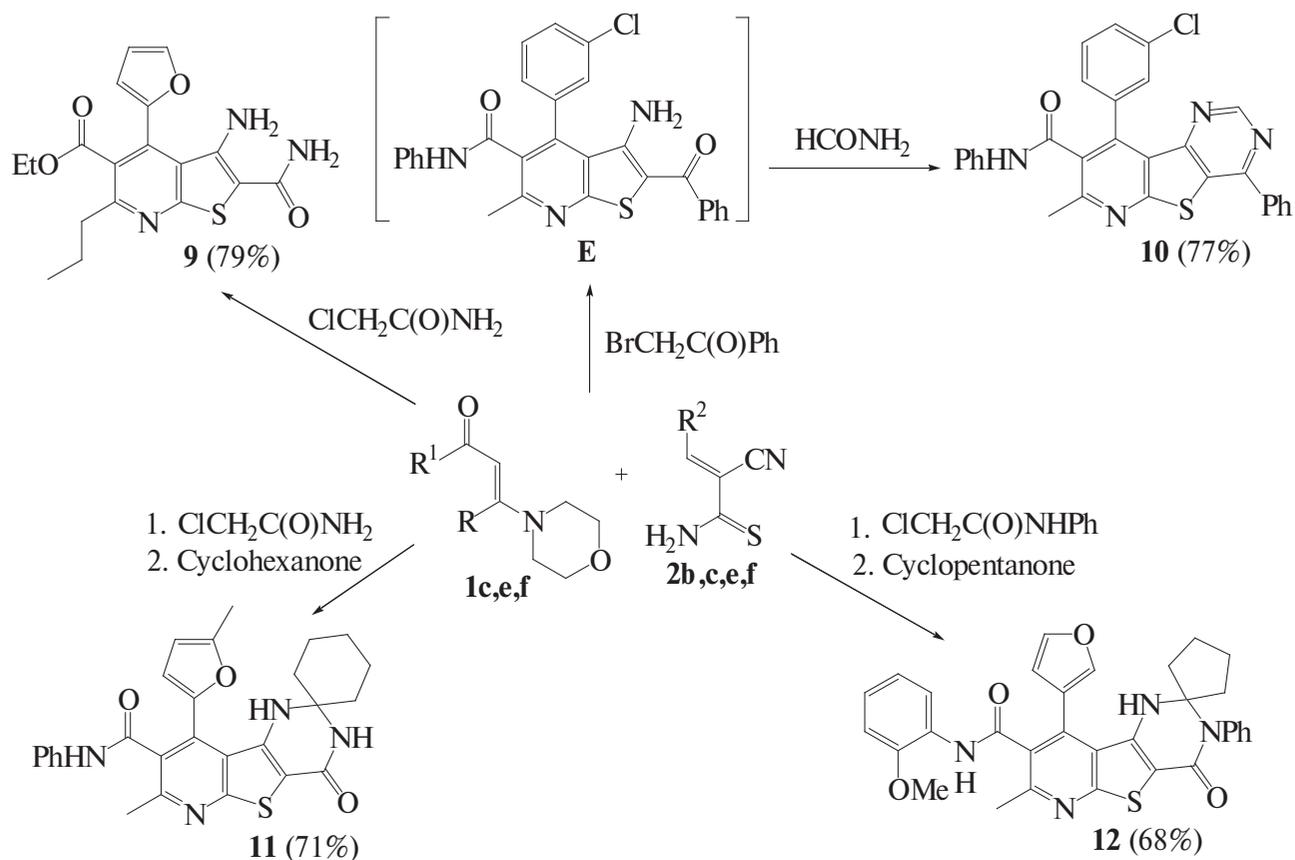
тамидом (**2b**) и пропаргилбромидом (**3**) в аналогичных указанным выше условиях. Результатом этой конденсации явилось образование аллил-3-амино-2-ацетил-6-метил-4-(фуран-2-ил)-4,7-дигидротиаено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (**5**). Вероятно, разбавление реакционной смеси водой привело к гидролизу тройной связи. Образующиеся интермедиаты **C** и **D** внутримолекулярно циклизуются в конечную структуру **5**, претерпев предварительно прототропную таутомеризацию. Конденсация соединения **1c** с 5-метил-2-фурфурилиденцианотиоацетамидом (**2c**) и алкилирующими реагентами **6a,b** приводит к производным пиридина **7a** и **7b**.

Четырехкомпонентная конденсация *N*-(4-хлорфенил)-3-морфолинобут-2-енамида (**1d**), 2-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2d**) и алкилирующих реагентов – этилиодида и аллилбромид – позволила синтезировать 5-аллил-2-метил-4-(2-хлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)-5-циано-6-этилтио-4,5-дигидропиридин-3-карбоксамид (**8**). Взаимодействие осуществляется в аналогичных указанным выше условиях. Вероятный путь реакции включает образование в качестве интермедиатов аддукта **A**, соли **B** и этилтиоэфира типа **4**. Затем в щелочной среде происходит аллилирование *NH*-группы и последующая [3,3]-сигматропная аза-перегруппировка Кляйзена [36]. Нельзя исключить и альтернативный вариант последней стадии данной многокомпонентной конденсации – прямое аллилирование положения 5 дигидропиридинового цикла. Отметим, что такого рода перегруппировки в ряду 2-аллилтио(селено, аза)-1,4-дигидропиридинов впервые обнаружены нами [37–39].

Трехкомпонентная конденсация соединения **1e** с 2-фурфуриленцианотиоацетамидом (**2b**) и α -хлорацетамидом приводит к образованию этил-3-амино-2-карбамоил-6-пропил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (**9**) (схема 2). Вероятный механизм реакции включает возникновение интермедиатов **A**, **B** и тиоэфира типа **7**. Тиофеновый цикл образуется на последней стадии процесса под действием щелочи. Четырехкомпонентная конденсация соединения **1f**, 3-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2e**), фенацилбромида и формамида заканчивается формированием 7-метил-*N*,4-дифенил-9-(3-хлорфенил)пиродо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-карбоксамид (**10**). В ходе реакции в качестве интермедиата логично предположить образование тиенопиридина **E** (схема 2).

Енаминокетон **1f**, 2-фурфуриленцианотиоацетамида (**2c**), α -хлорацетамида и циклогексанон конденсируются с образованием 7'-метил-9'-(5-ме-

Схема 2



1: R = Pr, R¹ = EtO (**e**); Me, PhNH (**f**). **2**: R² = 3-ClC₆H₄ (**e**), фур-3-ил (**f**).

тилфуран-2-ил)-4'-оксо-*N*-фенил-3',4'-дигидро-1'-Н-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-8'-карбоксиамида (**11**). По этой же схеме синтезирован и продукт **12**. Укажем на перспективность использования соединений **11** и **12** при создании лигандов mGluR1 рецепторов для позитронно-эмиссионной томографии [40], противомикробных [41] и антибактериальных [42] препаратов.

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **4**, **5**, **7a**, **b**, **8**–**12**. Отметим особенности спектров ЯМР ^1H тиоэфира **4** и тиенопиридина **5**, в которых сигналы протонов SCH_2 и OCH_2 -групп проявляются в 2 дублетах, что указывает на их магнитную неэквивалентность вследствие отсутствия свободного вращения вокруг одинарных связей в рассматриваемых фрагментах. В группе SCH_2 константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^2J = 14.0$ Гц, а в OCH_2 –19.4 Гц. С целью выяснения селективности рассмотренных реакций конденсации и однозначного установления строения продуктов соединения **5**, **7b**, **8** и **9** изучены методом рентгено-

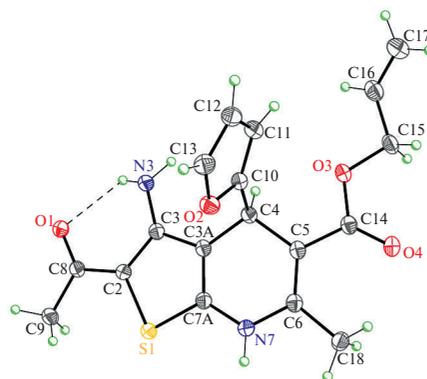


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным РСА. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$

структурного анализа (РСА). Строение молекулы соединения **5** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

1,4-Дигидропиридиновый цикл в соединении **5** принимает конформацию ванна с отклонением атомов углерода C^4 и азота N^7 от средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла

Таблица 1. Водородные связи в структурах соединений **5**, **7b**, **8** и **9**

Связь	Длина связи, Å			Угол, °
	D–H	H⋯A	D⋯A	
Соединение 5				
$\text{N}^3-\text{H}^3\text{A}\cdots\text{O}^1$	0.81(3)	2.21(3)	2.819(2)	132(2)
$\text{N}^3-\text{H}^3\text{B}\cdots\text{O}^2$ ^a	0.90(3)	2.22(3)	3.101(2)	166(2)
$\text{N}^7-\text{H}^7\cdots\text{O}^1$ ^b	0.84(3)	1.97(3)	2.755(2)	156(2)
Соединение 7b				
$\text{N}^3-\text{H}^3\cdots\text{N}^2$ ^c	0.86(2)	2.38(2)	3.209(2)	163.1(17)
Соединение 8				
$\text{N}^3-\text{H}^3\cdots\text{N}^2$ ^d	0.873(16)	2.152(16)	3.0044(14)	165.5(14)
Соединение 9				
$\text{N}^1-\text{H}^1\text{A}\cdots\text{O}^5$ ^e	0.88(3)	2.05(3)	2.893(3)	160(3)
$\text{N}^1-\text{H}^1\text{B}\cdots\text{O}^1$ ^f	0.92(3)	1.99(3)	2.908(3)	173(3)
$\text{N}^2-\text{H}^2\text{A}\cdots\text{O}^1$	0.93(4)	1.99(3)	2.694(3)	131(3)
$\text{N}^2-\text{H}^2\text{B}\cdots\text{O}^2$	0.82(4)	2.42(4)	3.054(3)	135(3)
$\text{O}^5-\text{H}^5\text{A}\cdots\text{O}^3$	0.89(4)	1.96(4)	2.842(3)	169(4)
$\text{O}^5-\text{H}^5\text{B}\cdots\text{N}^7$ ^g	0.85(4)	2.16(4)	2.983(3)	161(4)

Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов:

^a $x-1, y, z$; ^b $x+1, -y+1/2, z+1/2$; ^c $-x+1, -y+1, -z+1$; ^d $x-1/2, y, -z+1/2$; ^e $x, y+1, z$; ^f $x, -y+2, -z+2$; ^g $-x, -y+1, -z+1$.

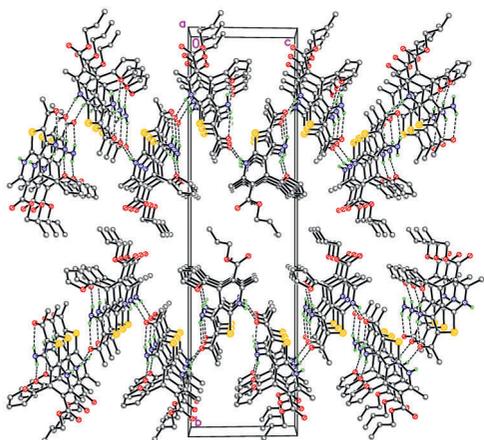


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **5** вдоль кристаллографической оси *a*. Пунктиром показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

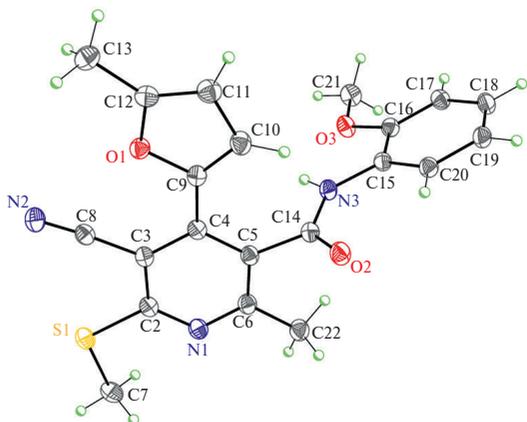


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **7b** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным РСА

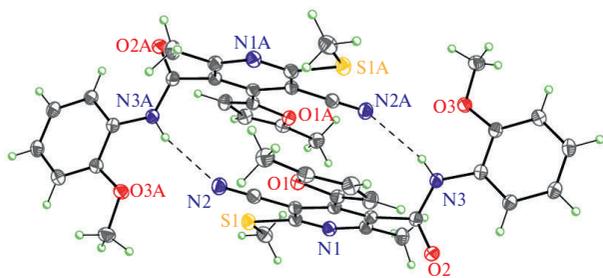


Рис. 4. Центросимметричные димеры в кристалле соединения **7b**. Пунктиром показаны межмолекулярные водородные связи

(среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.011 \AA), на $0.259(3)$ и $0.131(3) \text{ \AA}$ соответственно. Ацильный заместитель копланарен тиофеновому циклу (торсионный угол $O^1-C^8-C^2-C^3$ равен $1.7(3)^\circ$), а карбоксилатный заместитель — базальной плоскости дигидропиридинового цикла (торсионный угол $O^4-C^{14}-C^5-C^6$ равен $4.6(3)^\circ$). Атом азота NH_2 -аминогруппы имеет пирамидализованную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота N^3 равна $348(6)^\circ$), а атом азота NH -аминогруппы — планарную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота N^7 равна $358(4)^\circ$). Наблюдаемое строение молекулы **5** стабилизируется внутримолекулярной водородной связью $N^3-H^3A \cdots O^1$ (табл. 1, рис. 1).

Молекула соединения **5** содержит асимметрический центр при атоме углерода C^4 . Кристалл соединения **5** представляет рацемат. В кристалле соединения **5** молекулы образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (010) , за счет межмолекулярных водородных связей $N-H \cdots O$ (табл. 1, рис. 2). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 2).

Строение молекулы соединения **7b** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 3. Метилтио- и 2-метилфурановый заместитель в соединении **7b** практически копланарны центральному пиридиновому циклу (торсионные углы $N^1-C^2-S^1-C^7$ и $O^1-C^9-C^4-C^3$ равны $2.16(14)^\circ$ и $8.3(2)^\circ$ соответственно). *N*-(2-Метоксифенил)амидный заместитель имеет плоское строение (исключая атомы водорода метильной группы, среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.066 \AA) и располагается почти перпендикулярно к центральному пиридиновому циклу (угол между соответствующими плоскостями равен $89.82(5)^\circ$). В кристалле соединения **7b** молекулы образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей $N-H \cdots N$ (табл. 1, рис. 4). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *c* и располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 5).

Строение молекулы соединения **8** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 6. 3,4-Дигидропиридиновый цикл в соединении **8** принимает конформацию *sofa* с отклонением атома углерода C^4 от средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (сред-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

неквадратичное отклонение атомов равно 0.011 \AA , на $0.131(3) \text{ \AA}$. Важно отметить, что объемистый винилметильный заместитель занимает менее стерически предпочтительное аксиальное положение. Этилтио-заместитель имеет *gash*-конформацию (торсионный угол $C^2-S^1-C^7-C^8$ равен $82.95(11)^\circ$). Амидогруппа развернута по отношению к базальной плоскости дигидропиридинового цикла на угол $32.39(12)^\circ$, *N*-хлорфенильный заместитель слегка скручен относительно амидного фрагмента (угол между соответствующими плоскостями равен $14.42(17)^\circ$). Молекула соединения **8** содержит 2 асимметрических центра при атомах углерода C^3 и C^4 и может образовывать 4 диастереомера. Кристалл соединения **8** представляет собой рацемат и состоит из энантиомерных пар с относительной конфигурацией хиральных атомов – *3RS,4RS*.

В кристалле соединения **8** молекулы образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (010), за счет межмолекулярных водородных связей $N-H\cdots N$ (табл. 1) и невалентных взаимодействий $Cl\cdots Cl$ $3.4941(4) \text{ \AA}$ (рис. 7). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

Строение молекулы соединения **9** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 8. Соединение кристаллизуется с сольватной молекулой воды в соотношении 1:1, т.е. представляет собой кристаллогидрат $9 \cdot H_2O$. Амидо- и аминогруппы в соединении **9** копланарны центральному тиено[2,3-*b*]пиридиновому бициклу (среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.053 \AA), а фурановый и карбоксилатный заместители – практически перпендикулярны этому фрагменту (углы между плоскостями равны $72.14(18)^\circ$ и $61.41(19)^\circ$, соответственно). Наблюдаемое строение молекулы **9** стабилизируется как наличием протяженной системы сопряженных связей, так и внутримолекулярными водородными связями $N-H\cdots O$ (табл. 1, рис. 8).

В кристалле молекулы соединения **9** образуют centrosymmetричные димеры благодаря прочным межмолекулярным водородным связям $N-H\cdots O$ (табл. 1, рис. 9).

Далее димеры связаны в двухъярусные слои, параллельные плоскости (100), за счет прочных межмолекулярных водородных связей с сольват-

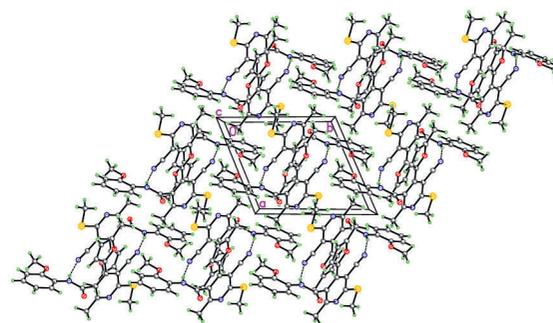


Рис. 5. Кристаллическая структура соединения **7b** вдоль кристаллографической оси *c*

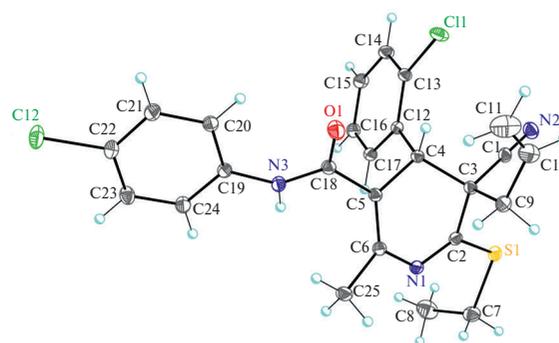


Рис. 6. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным PCA

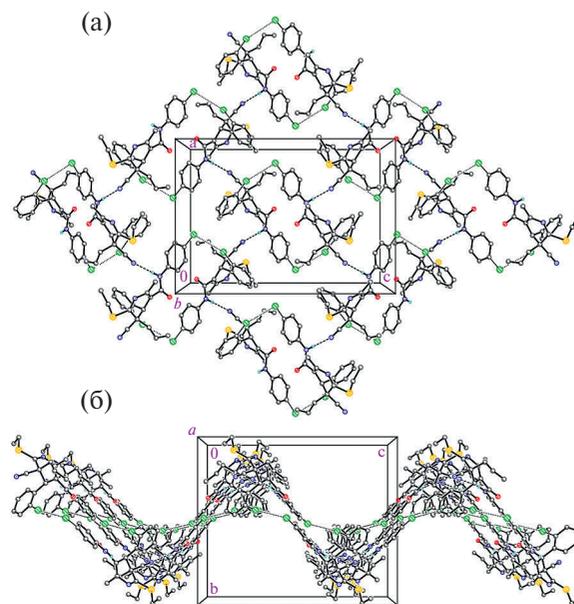


Рис. 7. Кристаллическая структура соединения **8**, демонстрирующая гофрированный слой, параллельный плоскости (010), показаны 2 проекции вдоль кристаллографических осей *b* (а) и *c* (б)

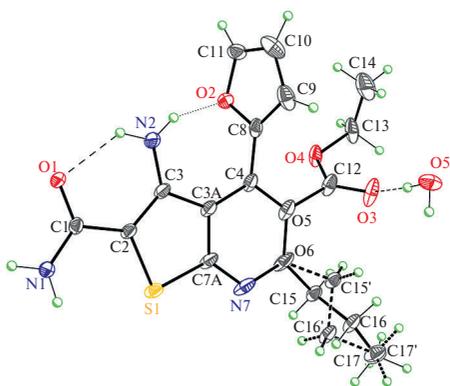


Рис. 8. Молекулярная структура соединения $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40% вероятностью по данным РСА. Пунктиром показаны водородные связи. Утолщенным пунктиром показано альтернативное положение разупорядоченного пропильного заместителя

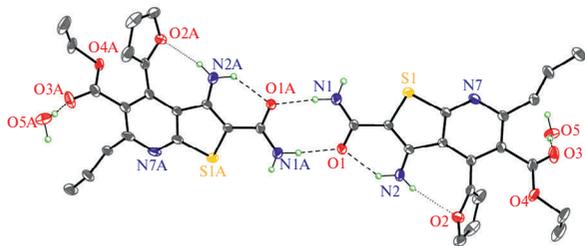


Рис. 9. Центросимметричные димеры в кристалле соединения $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Пунктиром показаны водородные связи

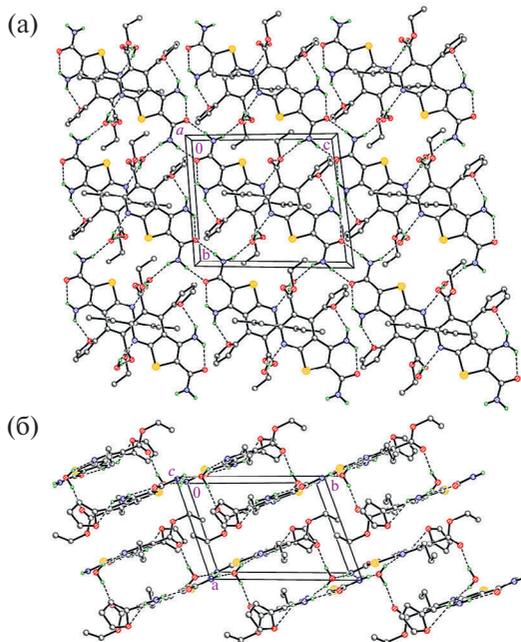


Рис. 10. Кристаллическая структура соединения $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$, демонстрирующая двухъярусные слои, параллельные плоскости (100), показаны 2 проекции вдоль кристаллографических осей *a* (а) и *c* (б)

ными молекулами воды (табл. 1, рис. 10). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивность отражений для кристаллов соединений **5** и **7b** измерены на синхротронной станции РСА Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX-165 (φ-сканирование с шагом 1.0°), (страна-производитель – США). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [43]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [44]. Параметры элементарных ячеек и интенсивность отражений для кристаллов соединений **8** и **9** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III (графитовый монохроматор, φ- и ω-сканирование), (предприятие-изготовитель – фирма “Bruker AXS Inc.”, США). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [45]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [46]. 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. В кристалле соединения **9** выявлена разупорядоченность пропильного заместителя по 2 положениям с заселенностями 0.7:0.3. Атомы водорода аминогрупп и сольватной молекулы воды выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения: $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$ и $1.5U_{\text{экв}}(\text{O})$. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездник*) и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп). Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [47]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения соединений **5**, **7b**, **8** и $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$ депонированы в Кембриджском

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные соединений 5, 7b, 8 и 9

Параметр	Соединение			
	5	7b	8	9•H ₂ O
Элементный состав	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	C ₂₅ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₅ S
Молекулярная масса	358.40	393.45	484.42	391.44
λ, Å	0.79272	0.79475	0.71073	0.71073
T, К	100(2)	100(2)	100(2)	150(2)
Размеры монокристалла, мм	0.12×0.20×0.30	0.12×0.15×0.35	0.20×0.25×0.30	0.15×0.20×0.25
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Ромбическая	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>Pbca</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	5.0120(4)	9.0750(18)	14.2602(3)	7.9441(8)
<i>b</i> , Å	35.392(3)	10.228(2)	17.0661(4)	10.8362(10)
<i>c</i> , Å	9.4640(7)	11.474(2)	20.2853(5)	12.0762(11)
α, °	90	80.87(3)	90	81.043(3)
β, °	93.513(12)	76.17(3)	90	79.072(3)
γ, °	90	65.87(3)	90	69.346(3)
<i>V</i> , Å ³	1675.6(2)	941.5(4)	4936.8(2)	950.64(16)
<i>Z</i>	4	2	8	2
<i>d</i> _c , г·см ⁻³	1.421	1.388	1.304	1.367
<i>F</i> (000)	752	412	2016	412
μ, мм ⁻¹	0.289	0.265	0.370	0.205
Θ _{макс} , °	2.489-30.931	2.049-30.973	2.115-32.634	2.525-25.031
Измеренных отражений	20801	15316	86455	9285
Независимых отражений, <i>R</i> _{int}	3729, 0.0426	4283, 0.0472	8967, 0.0469	3349, 0.0307
Наблюдаемых отражений (<i>c</i> <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	3094	3735	7317	2471
Уточняемых параметров	238	261	294	274
<i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0486	0.0417	0.0360	0.0525
w <i>R</i> ₂ (все данные)	0.1326	0.1151	0.0938	0.1263
<i>GOF</i> по <i>F</i> ²	1.036	1.038	1.033	1.043
<i>T</i> _{мин} ; <i>T</i> _{макс}	0.906; 0.955	0.900; 0.960	0.889; 0.918	0.850; 0.945
Коэффициент экстинкции	0.022(3)	0.057(6)	—	—
Δρ _{макс} ; Δρ _{мин} , e ⁻ Å ⁻³	0.532; -0.531	0.272; -0.388	0.575; -0.325	0.362; -0.425

банке структурных данных, номера депонирования – CCDC 2251722 (**5**), CCDC 2251723 (**7b**), CCDC 2251724 (**8**) и CCDC 2261487 (**9•Н₂O**).

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле и KBr (страна производитель – Россия). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС (предприятие-изготовитель – фирма “Varian”, США). Масс-спектр соединения **5** снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводили в матрице СН₃СООН, ионизация ЭУ, 70 эВ), (страна производитель – США). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной НСООН в СН₃CN, 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 2ДМСО+Н⁺ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ для соединения **5** осуществили на приборе Perkin Elmer CHN-analyser (страна-производитель – США). Температуры плавления определяли на блоке Кофлера (страна-производитель – США). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами иода и УФ-облучением. В работе использованы коммерчески доступные реактивы фирмы “Aldrich”, США.

Этил-2'-метил-6'-(проп-2-ин-1-илтио)-5-циано-1',4'-дигидро[3,4'-бипиридин]-3'-карбоксилат (4). Смесь 2.6 г (10 ммоль) енаминокетона **1a** и 1.9 г (10 ммоль) пиридинилметиленцианоацетамида (**2a**) в 20 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 1.2 мл (10 ммоль) пропаргилбромида (**3**), перемешивали 4 ч и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь при перемешивании разбавляли равным объемом воды,

перемешивали 1 ч и отфильтровывали образовавшийся осадок. Последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.2 г (80%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т.пл. 145–147°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3314 (NH), 2218 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.68 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 3.64 к (2H, CH₂O, *J* 7.1 Гц), 3.82 д (1H, SCH₂, *J* 19.4 Гц), 4.11 д (1H, SCH₂, *J* 19.4 Гц), 4.63 с (1H⁴), 7.31 д (2H_{аром.}, *J* 7.2 Гц), 7.33–7.49 м (4H_{аром.}), 7.67 д (1H_{аром.}, *J* 8.1 Гц), 8.42 с (1H_{аром.}), 8.50 д (2H_{аром.}, *J* 8.3 Гц), 10.00 уш.с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.7, 20.9, 59.9, 75.9, 79.0, 89.6, 100.7, 119.1, 124.6, 128.4, 129.2 (2C), 129.8 (2C), 134.9, 135.5, 140.4, 143.8, 147.8, 148.4 (2C), 149.0, 166.1. Масс-спектр (ESI), *m/z*: Найдено 402.1274 [*M* + H]⁺. C₂₃H₁₉N₃O₂S. Вычислено 402.1198.

Аллил-3-амино-2-ацетил-6-метил-4-(фуран-2-ил)-4,7-дигидропиридино[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (5) получали аналогично соединению **4**, исходя из 2.1 г (10 ммоль) енаминокетона **1b**, 1.8 г (10 ммоль) 2-фурфуриленцианоацетамида (**2b**) и 1.2 мл (10 ммоль) пропаргилбромида (**3**) соответственно. Выход 2.4 г (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239°C (MeOH), при УФ-облучении флуоресцируют. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3448, 3321, 3224, 3147 (NH₂, NH), 1691, 1611 (C=O), 1571 (δNH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.09 с (3H, Me), 2.32 с (3H, MeCO), 4.49 д (1H, OCH₂, *J* 14.0 Гц), 4.60 д (1H, OCH₂, *J* 14.0 Гц), 5.14 д (1H, CH₂=, *J*_{шис} 10.6 Гц), 5.25 д (1H, CH₂=, *J*_{транс} 17.3 Гц), 5.27 с (1H⁴_{фу}), 5.56–5.93 м (1H, =CH), 6.10 с (1H³_{фурил}), 6.27 с (1H⁴_{фурил}), 7.30 уш.с (2H, NH₂), 7.41 с (1H⁵_{фурил}), 10.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.8, 28.1, 32.3, 64.1, 97.0, 100.0, 105.4, 108.2, 110.7, 117.3, 133.7, 141.9, 144.0, 148.6, 153.5, 157.3, 166.8, 187.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 359.1 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 60.11; H 4.95; N 7.78. C₁₈H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: C 60.32; H 5.06; N 7.82. *M* 358.4.

Пропил-2-[6-метил-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-4-(5-метилфуран-2-ил)-3-цианопиридин-2-илтио]ацетат (7a) получали аналогично соединению **4**, исходя из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.9 г (10 ммоль) 5-метил-2-фурфуриленцианоацетамида (**2c**) и 1.4 мл (10 ммоль) пропилового эфира α-хлоруксусной кислоты (**6a**) соответственно. Выход 3.9 г (82%), желтый порошок, т.пл. 125–127°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3335 (NH), 2219 (C≡N), 1717 (OC=O), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.85 т (3H, Me, J 6.2 Гц), 1.52–1.68 м (2H, CH_2), 2.19 с (3H, Me), 2.54 с (3H, Me), 3.74 с (3H, MeO), 4.03 т (2H, OCH_2 , J 6.4 Гц), 4.12 с (2H, SCH_2), 6.32 д ($1\text{H}^3_{\text{фурана}}$, J 3.2 Гц), 6.94 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц), 7.02 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.1 Гц), 7.11–7.21 м (2H, $1\text{H}^4_{\text{фурана}} + 1\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.86 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.0 Гц), 9.92 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.7, 13.7, 22.0, 23.1, 32.9, 56.1, 67.0, 98.4, 109.8, 112.0, 116.0, 117.1, 120.4, 123.5, 126.1, 126.2, 126.8, 137.9, 144.6, 151.2, 156.0, 158.9, 161.6, 165.3, 168.9. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 480.1608 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено 480.1515.

2-Метил-4-(5-метилфуран-2-ил)-6-метилтио-*N*-(2-метоксифенил)никотинамид (7b) получали аналогично соединению **4**, исходя из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.9 г (10 ммоль) 5-метил-2-фурфуриленцианотиоацетамида (**2c**) и 0.62 мл (10 ммоль) метилиодида соответственно. Выход 3.0 г (77%), желтые кристаллы, т.пл. 178–180°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311 (NH), 2220 (C≡N), 1664 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.21 с (3H, Me), 2.53 с (3H, MeS), 2.63 с (3H, Me), 3.75 с (3H, MeO), 6.35 д ($1\text{H}^3_{\text{фурил}}$, J 3.2 Гц), 6.96 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.7 Гц), 7.05 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 7.11–7.19 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.87 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.7 Гц), 9.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4, 13.7, 23.4, 56.1, 98.2, 100.1, 109.7, 112.0, 116.3, 117.0, 120.7, 123.5, 126.1, 126.9, 137.2, 144.8, 151.2, 155.9, 159.0, 163.3, 165.5. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 394.1221 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено 394.1147.

5-Аллил-2-метил-4-(2-хлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)-5-циано-6-этилтио-4,5-дигидропирдин-3-карбоксамид (8). Смесь 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1d** и 2.2 г (10 ммоль) 2-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2d**) в 40 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромид, перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.4 г (70%), бесцветные кристаллы, при УФ-облучении флуорес-

цируют, т.пл. 106–108°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3345 (NH), 2248 (C≡N), 1663 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, MeCH_2 , J 7.2 Гц), 2.24 с (3H, Me), 2.55–2.69 м (2H, CH_2), 3.02–3.24 м (2H, SCH_2 , J 7.2 Гц), 4.76 с (1H, H^4_{py}), 5.38 д (1H, $\text{CH}_2=$, $J_{\text{чис}}$ 6.0 Гц), 5.40 д (1H, $\text{CH}_2=$, $J_{\text{транс}}$ 10.0 Гц), 5.57–6.03 м (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.07 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 6.9 Гц), 7.27–7.34 (4H $_{\text{аром.}}$), 7.45 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 6.9 Гц), 7.60 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.1 Гц), 10.04 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7, 26.0, 24.9, 38.9, 40.2, 48.4, 115.6, 117.2, 121.0, 121.1, 122.5, 127.3, 127.8, 128.7 (2C), 128.9, 129.8, 129.9, 130.1, 132.5, 133.8, 137.2, 142.9, 163.4, 165.8. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 482.0867 [$M - \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено 482.0939.

Этил-3-амино-2-карбамоил-6-пропил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (9). Смесь 2.3 г (10 ммоль) енаминокетона **1e** и 1.8 г (10 ммоль) 2-фурфуриленцианотиоацетамида (**2b**) в 40 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч к перемешиваемой смеси прибавляли 0.94 мл (10 ммоль) α -хлорацетамида, перемешивали 4 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч реакцию смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.0 г (79%), желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 135–137°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 3398, 3311, 2990 (NH_2), 1714 (C=O), 1660 (CONH), 1634 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, Me, J 7.4 Гц), 1.08 т (3H, Me, J 7.8 Гц), 1.64–1.76 м (2H, CH_2), 2.78 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 4.13 к (2H, OCH_2 , J 7.4 Гц), 6.15 уш.с (2H, NH_2), 6.73 д ($1\text{H}^4_{\text{фурана}}$, J 2.1 Гц), 6.77 д ($1\text{H}^3_{\text{фурана}}$, J 2.1 Гц), 7.33 уш.с (2H, CONH_2), 7.96 д ($1\text{H}^5_{\text{фурана}}$, J 1.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.2, 14.3, 22.6, 37.8, 62.0, 99.8, 112.5, 114.0, 120.4, 126.7, 132.7, 145.5, 145.7, 145.8, 158.5, 160.0, 167.1, 167.6. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 374.1172 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено 374.1096.

7-Метил-*N*,4-дифенил-9-(3-хлорфенил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-карбоксамид (10). Смесь 2.5 г (10 ммоль) енаминокетона **1f** и 2.2 г (10 ммоль) 3-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2e**) в 40 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч к пере-

мешиваемой смеси прибавляли 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромид, перемешивали 2 ч, прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном, после чего кипятили с обратным холодильником в 15 мл формамида. После охлаждения до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 3.9 г (77%), желтый порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 225–227°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 (NH), 1672 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.76 с (3H, Me), 7.12 т (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.20–7.74 м (10H_{аром.}), 8.12 д (2H_{аром.}, J 8.03 Гц), 9.09 с (1H²_{пиримидина}), 10.52 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.3, 129.2 (2C), 130.8, 131.0, 131.7, 132.0 (2C), 132.6 (2C), 133.8 (2C), 135.4 (2C), 136.6, 137.1, 141.0, 143.2, 144.4, 150.5, 155.2, 157.1, 157.3, 158.6, 159.4, 162.7, 164.8, 164.9, 189.2. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 507.1059 [$M + H$]⁺. C₂₉H₁₉ClN₄OS. Вычислено 507.0968.

7'-Метил-9'-(5-метилфуран-2-ил)-4'-оксо-N-фенил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин]-8'-карбоксамид (11) получали аналогично соединению **9** до стадии выделения осадка, исходя из 2.5 г (10 ммоль) енаминокетона **1f**, 1.9 г (10 ммоль) замещенного акрилонитрила **2c** и 0.94 г (10 ммоль) α -хлорацетамида соответственно. Затем осадок кипятили 3 ч в 25 мл ледяной АсОН и 1 мл (10 ммоль) циклогексанона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 3.5 г (71%), желтый порошок, т.пл. 314–316°C (BuOH), при 220°C сублимируется. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 (NH), 1660 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.10–1.18 м (2H, CH₂), 1.33–1.61 м (2H, CH₂), 1.64–1.76 м (2H, CH₂), 1.89–2.02 м (2H, CH₂), 2.23 т (2H, CH₂, J 6.4 Гц), 2.27 с (3H, Me), 2.59 с (3H, Me), 4.90 уш.с (1H, NH), 6.29 д (1H³_{фурил}, J 3.2 Гц), 6.73 д (1H⁴_{фурил}, J 3.2 Гц), 7.07 т (1H_{аром.}, J 7.7 Гц), 7.29 т (2H_{аром.}, J 7.7 Гц), 7.52 д (2H_{аром.}, J 7.0 Гц), 8.02 уш.с (1H, CONH), 10.50 уш.с (1H, CONHPh). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.7, 21.8, 22.9, 24.7, 24.9, 26.9, 36.1, 41.8, 69.8,

109.1, 114.8, 119.9 (2C), 124.4, 129.3, 130.1 (2C), 131.9, 138.9, 142.2, 144.7, 154.4, 155.3, 161.3, 161.5, 165.6, 211.2. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 487.1814 [$M + H$]⁺. C₂₇H₂₆N₄O₃S. Вычислено 487.1726.

7'-Метил-N-(2-метоксифенил)-4'-оксо-3'-фенил-9'-(фуран-3-ил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопента-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин]-8'-карбоксамид (12) получали аналогично соединению **11**, исходя из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.8 г (10 ммоль) 3-фурфуриленцианотиоацетамида (**2f**), 1.7 г (10 ммоль) α -хлорацетанилида и 0.9 мл (10 ммоль) цикlopentanона соответственно. Выход 3.8 г (68%), желтый порошок, т.пл. 207–209°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3328 (NH), 1675, 1656 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.75 уш.с [4H, (CH₂)₂], 1.91 уш.с (2H, CH₂), 2.12 уш.с (2H, CH₂), 2.63 с (3H, Me), 3.75 с (3H, MeO), 6.84–7.02 м (2H_{аром.}), 7.11–7.15 м (2H_{аром.}), 7.20 т (1H_{аром.}, J 7.9 Гц), 7.32 т (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.64 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.66 с (1H_{аром.}), 7.85 т (2H_{аром.}, J 7.9 Гц), 8.66 уш.с (1H, NH), 10.12 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.6 (2C), 23.0 (2C), 56.1 (2C), 64.4, 102.3, 114.4, 112.3 (2C), 115.0, 120.8, 120.9, 122.1 (2C), 124.2, 124.4, 126.3, 127.3 (2C), 128.9, 134.6, 138.8, 141.4, 149.1, 151.9, 157.0, 158.2, 159.4, 164.9, 167.7. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 565.1914 [$M + H$]⁺. C₃₂H₂₈N₄O₄S. Вычислено 565.1831.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трехкомпонентная конденсация енаминокетонов, арил(гетарил)метиленцианотиоацетамидов и алкилирующих реагентов, инициируемая реакцией Сторка, приводит к образованию функциональных производных никотинамида.

Увеличение компонентности конденсации до 4 позволяет синтезировать важные в биологическом отношении пиридопиридинопиримидины и их спиро-замещенные аналоги.

БЛАГОДАРНОСТИ

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН стратегического академического лидерства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

Хрусталеv Виктор Николаевич, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amelia T., Veldhoven J.P.D., Falsini M., Liu R., Heitman L.H., Westen G.J.P., Segala E., Verdon G., Cheng R.K.Y., Cooke R.M., Es D., Ijzerman A.P. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 3827–3842. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01856
- Mekky A.E.M., Sanad S.M.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 4278–4290. doi 10.1002/jhet.4134
- Тирзите Д., Краузе А., Зубарева А., Тирзитис Г., Дубурс Г. ХГС, **2002**, *38*, 902–907. [Tirzite D., Krauze A., Zubareva A., Tirzitis G., Duburs G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 795–800.] doi 10.1023/A:1020625519073
- Leon R., Rioc C., Marco-Contelles J., Lopez M.G., Garcia A.G., Villarroya M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 668–674. doi 10.1016/j.ejmech.2007.06.001
- Краузе А., Баумане Л., Силе Л., Чернова Л., Вилюмс М., Витолина Р., Дубурс Г., Страдынь Я. ХГС, **2004**, *40*, 1022–1035. [Krauze A., Baumann L., Sile L., Chernova L., Vilums M., Vitolina R., Duburs G., Stradins J. *Chem. Heterocyclic Comp.* **2004**, *40*, 876–887.] doi 10.1023/B:СОНС.0000044570.13567.74
- Abdel-Fattah A.M., Attaby F.A., Elneairy M.A.A., Gouda M.N.M. *Curr. Bioact. Compd.* **2012**, *8*, 176–187. doi 10.2174/157340712801784769
- Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 869–874. doi 10.1021/ml400226s
- Attia A.M.E., Elshehawy A.A. *Nucleosid., Nucleotid. Nucl. Acids.* **2003**, *22*, 1737–1746. doi 10.1081/NCN-120023269
- Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 957–958. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 940–941.] doi 10.1134/S1070428006060236
- Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 1182–1194. [Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1575–1585.] doi 10.1134/S1070363219080061
- Рыльская Т.А., Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 779. [Ryl'skaya T.A., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 787–788.] doi 10.1134/S107042801105023X.
- Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Гарасевич С.Г. *ЖОХ.* **2005**, *75*, 1688–1694. [Dyachenko V.D., Chernega A.N., Garasevich S.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 1610–1617.] doi 10.1007/s11176-005-0475-8
- Дяченко В.Д., Битюкова О.С., Дяченко А.Д. *ЖОХ.* **2011**, *81*, 857–868. [Dyachenko V.D., Bityukova O.S., Dyachenko A.D., Shishkin O.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 944–955.] doi 10.1134/S1070363211050185
- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 768–771. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 731–734.] doi 10.1023/A:1019675425526
- Abu-Shanab F.A., Mousa S.A.S., Sherif S.M., Hassan M.I. *Int. J. Org. Chem.* **2014**, *4*, 319–330. doi 10.4236/ijoc.2014.45035
- Дяченко В.Д. *ЖОХ.* **2005**, *75*, 483–492. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 447–456.] doi 10.1007/s11176-005-0248-4
- Elansary A.K., Moneer A.A., Kadry H.H., Gedawy E.M. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 1909–1917. doi 10.1007/s12272-012-1107-6
- Дяченко В.Д., Красников Д.А. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 958–961. [Dyachenko V.D., Krasnikov D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 953–956.] doi 10.1134/S1070428012070111
- Albrecht-Küpper B.E., Leineweber K., Nell P.G. *Purinergic Signalling.* **2012**, *8* (Suppl. 1), 91–99. doi 10.1007/s11302-011-9274-3
- Attaby F.A., Elghandour A.H.H., Ali M.A., Ibrahim Y.M. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 695–709. doi 10.1080/10426500601087277
- Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1508–1511. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1535–1539.] doi 10.1134/S107042801100150
- Nasr T., Bondock S., Eid S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 491–504. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.052
- Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1107–1108. [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1091–1092.] doi 10.1134/S1070428006070311

24. Дяченко И.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 701–706. [Dyachenko I. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 896–900.] doi 10.1134/S1070363219050062.
25. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *Изв. АН Сер. хим.* **2021**, *70*, 2145–2155. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 2145–2155.] doi 10.1007/s11172–021–3326–9
26. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *Изв. АН Сер. хим.* **2021**, *70*, 949–959. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 949–959.] doi 10.1007/s11172–021–3172–9
27. Дяченко И.В., Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 980–984. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1447–1451.] doi 10.1134/S1070363215060146
28. Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2020**, *89*, 1274–1336. [Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010
29. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*, **2021**, *57*, 1560–1576 [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1809–1823.] doi 10.1134/S1070428021110026
30. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2022**, *58*, 469–475. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 648–656.] doi 10.1134/S1070428022050025
31. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1263–1273. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1273–1284.] doi 10.1134/S1070428018090014
32. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 266–278. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 215–226.] doi 10.1134/S1070428019020131
33. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1423–1433. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1435–1445.] doi 10.1134/S1070428018100019
34. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. *Именные реакции в органической химии*. М.: Химия, 1976.
35. Stork G., Landesman H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128–5129. doi 10.1021/ja01600a087
36. Дяченко В.Д., Барышев Б.Н., Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2022**, *91*, RCR5039. [Dyachenko V. D., Baryshev B. N., Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2022**, *91*, RCR5039.] doi 10.1070/RCR5039
37. Литвинов В.П., Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Дяченко В.Д., Шестопалов А.М. *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1991**, *40*, 1888–1895. [Litvinov V. P., Sharanin Yu. A., Goncharenko M. P., Dyachenko V. D., Shestopalov A. M. *Russ. Chem. Bull.* **1991**, *40*, 1675–1681.] doi 10.1007/BF01172273
38. Красников Д.А., Дяченко В.Д., Шишкина С.В., Шишкин О.В. *ЖОХ*. **2010**, *80*, 305–308. [Krasnikov D. A., Dyachenko V. D., Shishkina S. V., Shishkin O. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 330–333.] doi 10.1134/S1070363210020234
39. Нестеров В.Н., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т., Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Дяченко В.Д. *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991**, *40*, 521–523. [Nesterov V. N., Shklover V. E., Struchkov Y. T., Struchkov Yu. T., Sharanin Yu. A., Goncharenko M. P., Dyachenko V. D. *Russ. Chem. Bull.* **1991**, *40*, 453–454.] doi 10.1007/BF00965452
40. Prabhakaran J., Majo V. J., Milak M. S., Kassir S. A., Palner M., Savenkova L., Mali P., Arango V., Mann J. J., Parsey R. V., Kumar J. S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3499–3501. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.146
41. Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Al-Taifi E. A. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 513–520. <https://doi.org/10.1080/10426500490422155>
42. Hussein A. M., Abu-Shanab F. A., Ishak E. A. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2000**, *159*, 55–68. doi 10.1080/10426500008043650
43. Battyе T. G. G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H. R., Leslie A. G. W. *Acta Cryst.* **2011**, *67*, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
44. Evans P. R. *Acta Cryst.* **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
45. Bruker, *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
46. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G. M., Stalke D., *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
47. Sheldrick G. M. *Acta Cryst.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Multicomponent Synthesis of Nicotinamides and Thieno[2,3-*b*]pyridines

I. V. Dyachenko^a, V. D. Dyachenko^a, P. V. Dorovatovskii^b,
V. N. Khrustalev^{c, d}, and V. G. Nenajdenko^{e, *}

^aLugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 291011 Russia

^bNational Research Center "Kurchatov Institute",
ul. Acad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

^cPeoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

^dZelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

^eLomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received June 5, 2023; revised June 15, 2023; accepted June 17, 2023

New nicotinamide derivatives have been synthesized by reactions of enamino ketones, aryl(hetaryl) methylenecyanothioacetamides, alkylating agents, formamide, and cycloalkanones. The structure of some of the synthesized compounds has been determined by X-ray analysis.

Keywords: Stork reaction, nicotinamide, thieno[2,3-*b*]pyridines, X-ray analysis