

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «КубГУ»)**

Кафедра органической химии и технологий

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ

Заведующий кафедрой

д-р хим. наук

_____ В.В. Доценко

_____ 2018 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(бакалаврская работа)**

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНА

Работу выполнила _____ В.В. Юницкая

Факультет химии и высоких технологий

Направление подготовки 04.03.01 Химия

Направленность (профиль) Органическая и биорганическая химия

Научный руководитель,

канд. хим. наук, доц. _____ Н.А. Рыжкова

Нормоконтролер,

канд. хим. наук, доц. _____ А.В. Беспалов

Краснодар 2018

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 50 страниц машинописного текста, 2 таблицы, 3 приложения.

В работе проведён литературный обзор по методам синтеза, реакционной способности, биологической активности производных тиено[2,3-*b*]пиридина.

Цель работы заключалась в изучении методик синтеза новых производных тиено[2,3-*b*]пиридина.

Полученные соединения охарактеризованы физико-химическими методами анализа такими, как ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР¹H.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНА, ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1 Литературный обзор	8
1.1 Синтезы, включающие образование пиридинового кольца	8
1.2 Синтезы, включающие образование тиофенового кольца	11
1.3 Реакции электрофильного замещения	15
1.4 Реакции нуклеофильного замещения.....	16
1.5 Реакции восстановления тиенопиридинов	17
1.6 Реакции окисления тиенопиридинов	18
1.7 Реакции замещения в металлоорганических соединениях.....	19
1.8 Другие реакции синтеза производных тиенопиридинового ряда	20
1.10 Влияние строения тиенопиридина на константу кислотности	23
1.11 Биологическая активность	24
2 Экспериментальная часть.....	26
2.1 Методы анализа и идентификации синтезированных соединений	26
2.1.1 Спектральные методы.....	26
2.1.2 Хроматографические методы	26
2.2 Очистка исходных веществ и растворителей	26
2.2.1 Тетрагидрофуран.....	26
2.2.2 Этанол.....	27
2.2.3 Оксихлорид фосфора	27
2.2.4 Диметилформаид	27
2.2.5 Ацетофенон.....	27
2.2.6 Ацетилацетон.....	28

2.3	Синтез исходных соединений	28
2.3.1	Синтез 3-пентилпентан-2,4-диона	28
2.3.2	Синтез 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона.....	28
2.3.3	Синтез 2-бром-1-фенилэтанона	29
2.3.4	Синтез 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона.....	29
2.4	Синтез производных тиено[2,3-b]пиридина.....	29
2.4.1	Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)карбоксамида.....	29
2.4.2	Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)(фенил)метанона	30
2.4.3	Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)(4-бромфенил)метанона	30
2.4.4	Синтез 3-амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида	30
2.4.5	Синтез этил(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин)-2-карбоксилата	31
2.4.6	Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбонитрила	31
2.4.7	Синтез 3-амино-4,6-диметил-N-(4-метилфенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида	31
2.4.8	Синтез бис(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)метанона.....	32
2.4.9	Синтез 2-меркапто-7,9-диметил-8-пентил-2-сульфанил-2,3-дигидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]1,3,2-диазофосфинин-4(1H)он-2-сульфида.....	32
3	Обсуждение результатов	34

3.1 Синтез исходных соединений	35
3.1.1 Синтез бромацетофенонов	35
3.1.2 Синтез 3-пентилпентан-2,4-диона	35
3.1.3 Синтез 3-циано-4,6-диметил-5-пентил-2-пиридола	36
3.1 Синтез производных тиено[2,3-b]пиридина	36
3.2 Потенциальная биологическая активность полученных соединений .	37
ВЫВОДЫ	39
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	40
ПРИЛОЖЕНИЕ А	45
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	46
ПРИЛОЖЕНИЕ В	50

ВВЕДЕНИЕ

Тиенопиридины – соединения, состоящие из пиридинового и тиофенового гетероциклов. Они имеют 6 изомерных структур с различным типом аннелирования (рисунок 1).

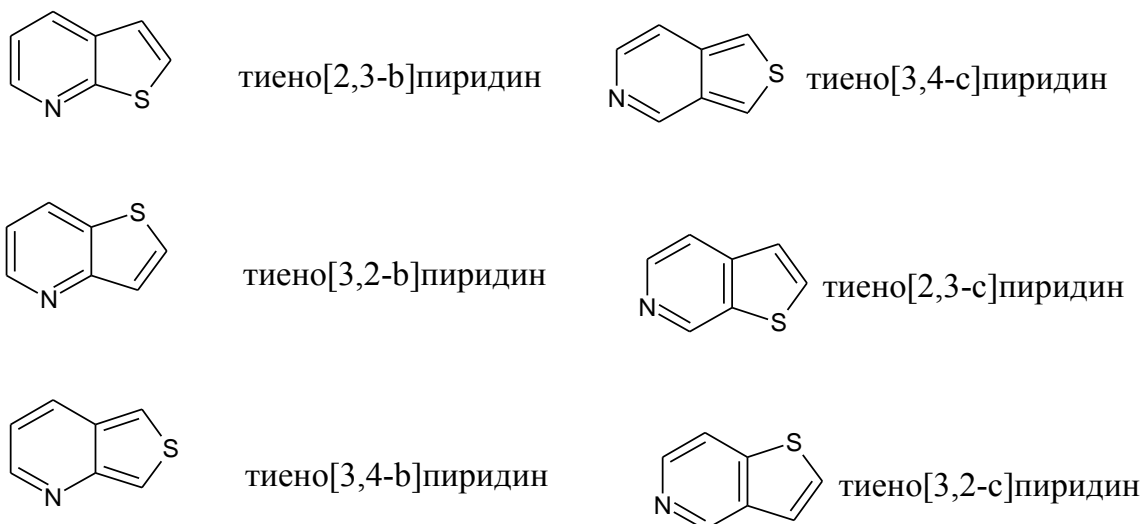


Рисунок 1 – изомерные структуры тиенопиридина

Впервые синтез тиено[2,3-*b*]пиридина был осуществлен В. Штайнкопфом и Г. Лутцкендорфом в 1913 году из 2 – аминотиофена методом Скраупа. По прошествии лет можно сказать, что именно данная изомерная форма является наиболее изученной. Это вызвано, прежде всего, большой практической значимостью многих производных тиено[2,3-*b*]пиридина в фармацевтической промышленности [1].

Целью данной работы является синтез производных тиенопиридина.

Задачи:

- 1) Изучение и систематизация литературных данных.
- 2) Синтез исходных соединений
- 3) Синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридина
- 4) Идентификация полученных соединений с помощью аналитических методов.

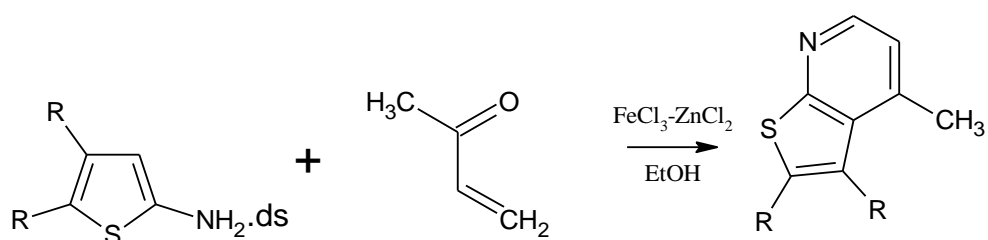
В данной работе нами были использованы широко применяемые методы органической химии, такие как синтез, тонкослойная хроматография (использовали для контроля протекания реакции), ИК-спектроскопия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

1 Литературный обзор

1.1 Синтезы, включающие образование пиридинового кольца

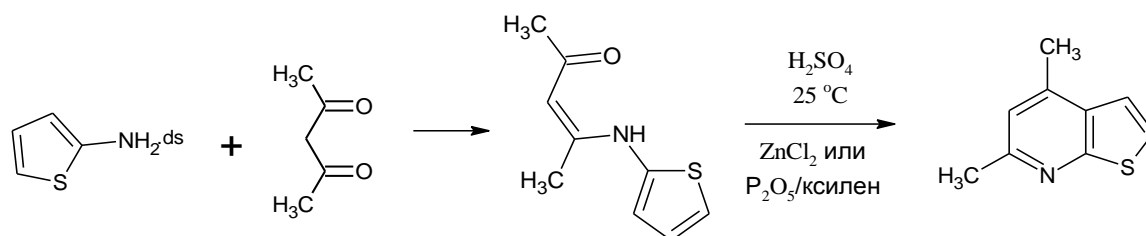
В синтезе тиено[2,3-*b*]пиридина Штайнкопф использовал оловянную двойную соль $(C_4H_3S-N^+H_3)_2SnCl_6^{2-}$, полученную непосредственным восстановлением 2-нитротиофена [2]. Поскольку акролеин является промежуточным соединением в синтезе хинолина по Скраупу, то также можно рассматривать использование других α,β -ненасыщенных карбонильных соединений. Жиряков В.Г. и Абраменко П.И. установили, что метилвинилкетон реагирует с двойной солью 2-аминотиофена, в результате чего получается 4-метилтиено[2,3-*b*]пиридин (схема 1) [3].

Схема 1



Другой подход к тиенопиридиновым системам был применен Эмерсоном, Холли и Клеммом, которые водили в реакции циклизации 2-аминотиофен и ацетилацетон, получая 4,6-диметилтиено[2,3-*b*]-пиридин с выходом 80% (схема 2) [4].

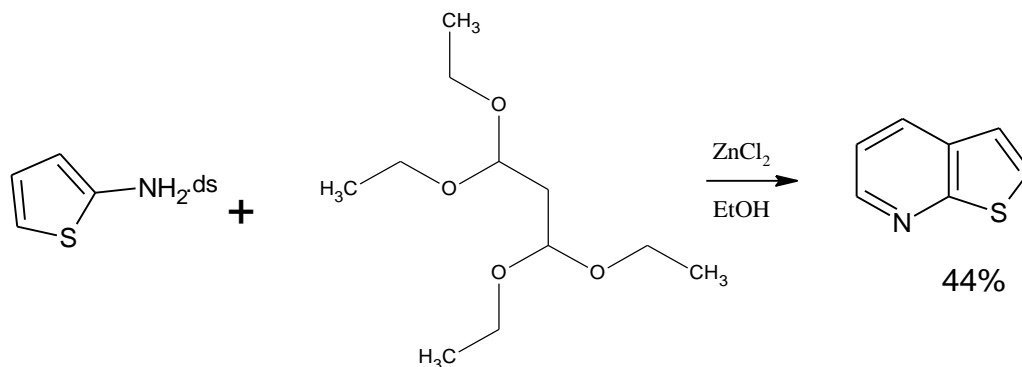
Схема 2



Клемм использовал хлорид цинка в диоксане для циклизации и синтезировал 4,5,6-триметилтиено[3,2-*b*]пиридин с помощью 3-метилпентан-2,4-дион-2-аминотиофена. Также в данном синтезе эффективны

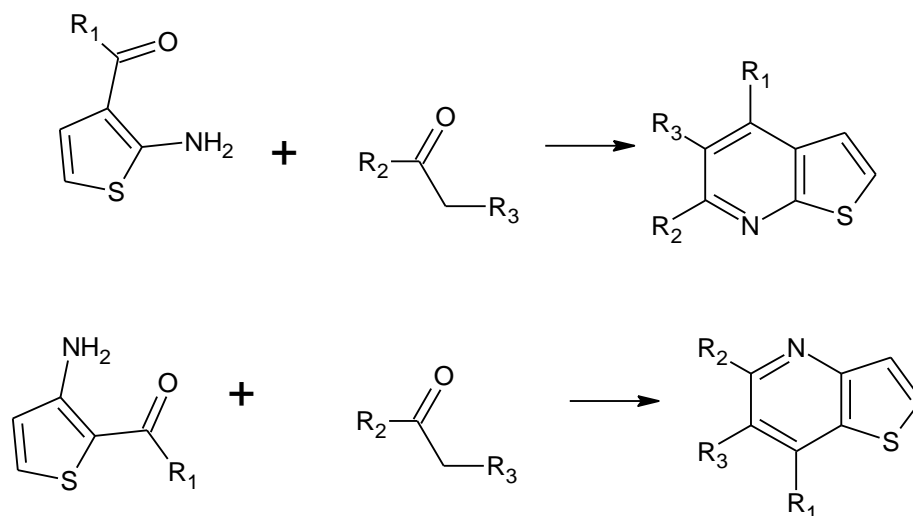
ацетали и кетали 1,3-дикарбонильных соединений. Таким образом Клемм подготовил исходные системы путем конденсации – циклизация двойной соли 2- и 3-аминотиофена с малондиальдегидтетраэтилацеталем (МТА) (схема 3) [5].

Схема 3

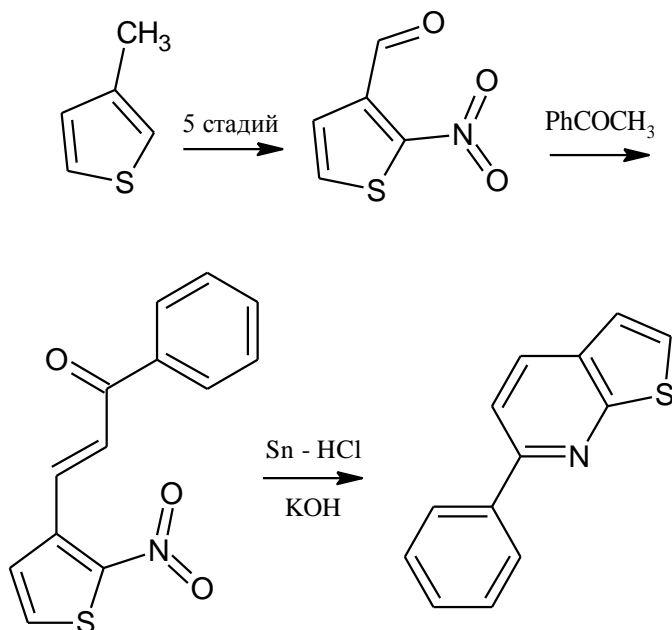


Данный подход показан в реакциях (схема 4).

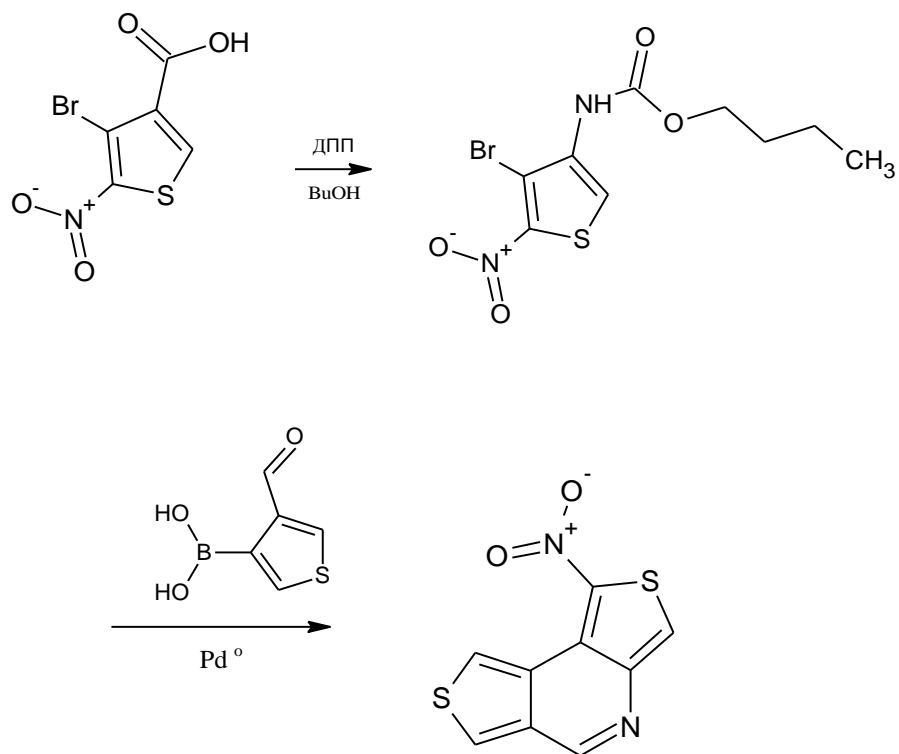
Схема 4



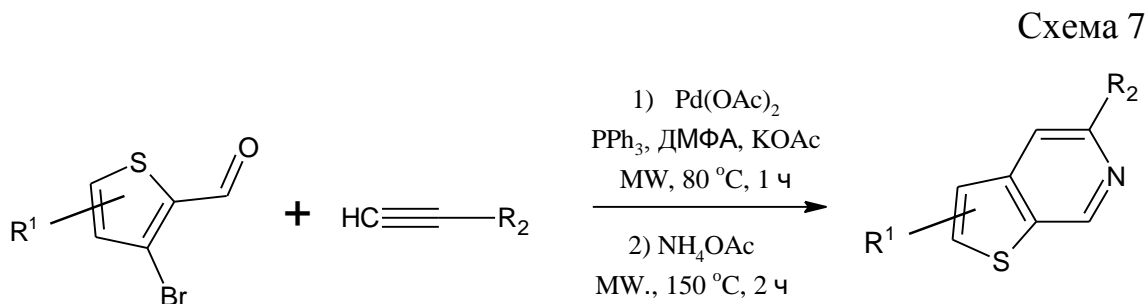
Очевидно, что принципиальная трудность лежит в синтезе должным образом замещенных тиофенов. В своей работе Рэйч и Гамильтон представили многостадийный синтез, представленный ниже (схема 5) [6].



В работе [7] представлен синтез дитиенопиридиновых производных. Из 4-бром-5-нитро-3-тиофенкарбоновой кислоты получали соответствующий карбамат, на который в последствии действовали 4-формил-3-тиофенборной кислотой, в качестве катализатора использовали палладий (схема 6).

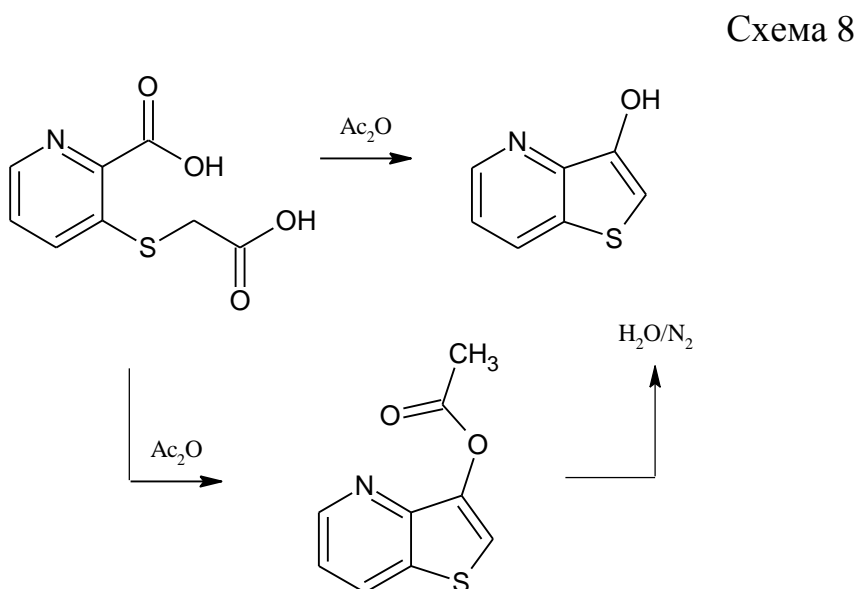


В ходе одностадийного синтеза с использованием микроволнового излучения и палладия в качестве катализатора можно получить тиенопиридины с выходами около 70%. Данная реакция позволяет использовать в качестве исходных соединений 2-бромарилальдегиды, терминальные ацетилены и ацетат аммония (схема 7) [8].



1.2 Синтезы, включающие образование тиофенового кольца

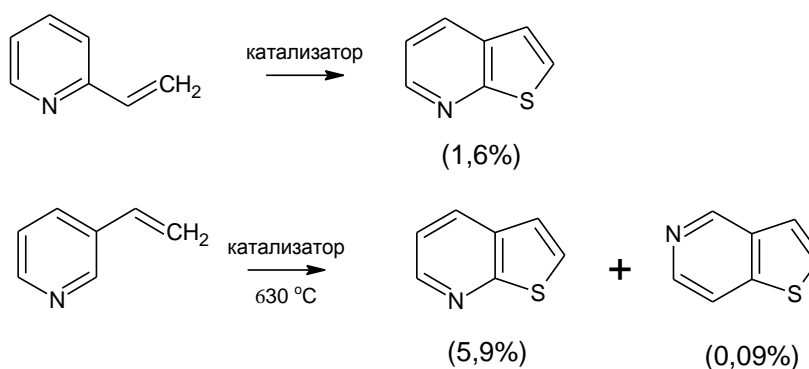
При циклизации карбоксипиридилтиоуксусных кислот с уксусным ангидридом образуются гидрокситиенопиридины, улучшение выхода которых достигается при условии выделения промежуточного ацетоксисоединения (схема 8) [9, 10].



Этот метод также был использован Жириковым и Абраменко для приготовления 3-гидрокси-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридина из 3-карбокси-6-метил-2-пиридилтиоуксусной кислоты [11].

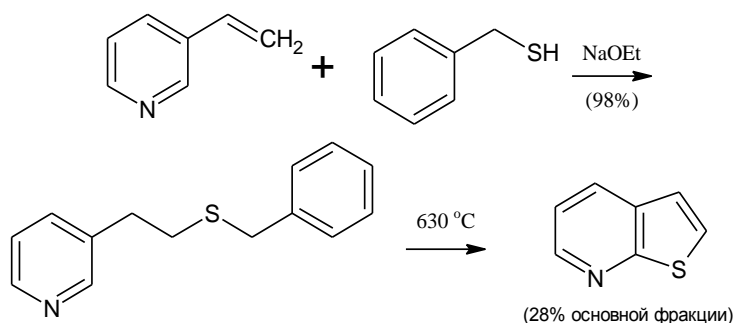
Клемм и его коллеги разработали высокотемпературный каталитический процесс для получения тиенопиридинов из легко доступных винилпиридинов. Клемм и Рэйд обнаружили, что в присутствии катализатора, состоящего из двухвалентного железа и сульфида алюминия, проходила ожидаемая реакция, но с очень маленьким выходом. Таким образом, 2-винилпиридин давал тиено[2,3-b]пиридин с выходом 1,6% и 3-винилпиридин – смесь тиенопиридинов (схема 9) [12].

Схема 9



Похожие выходы были получены из 3-этилпиридина. Было обнаружено, что намного лучшие выходы получаются, если винилпиридин сначала преобразовать в соответствующий бензил(пиридилэтил)сульфид с последующим пиролизом последнего над стеклянными спиралями при высокой температуре без азота или сероводорода в качестве газа-носителя (схема 10).

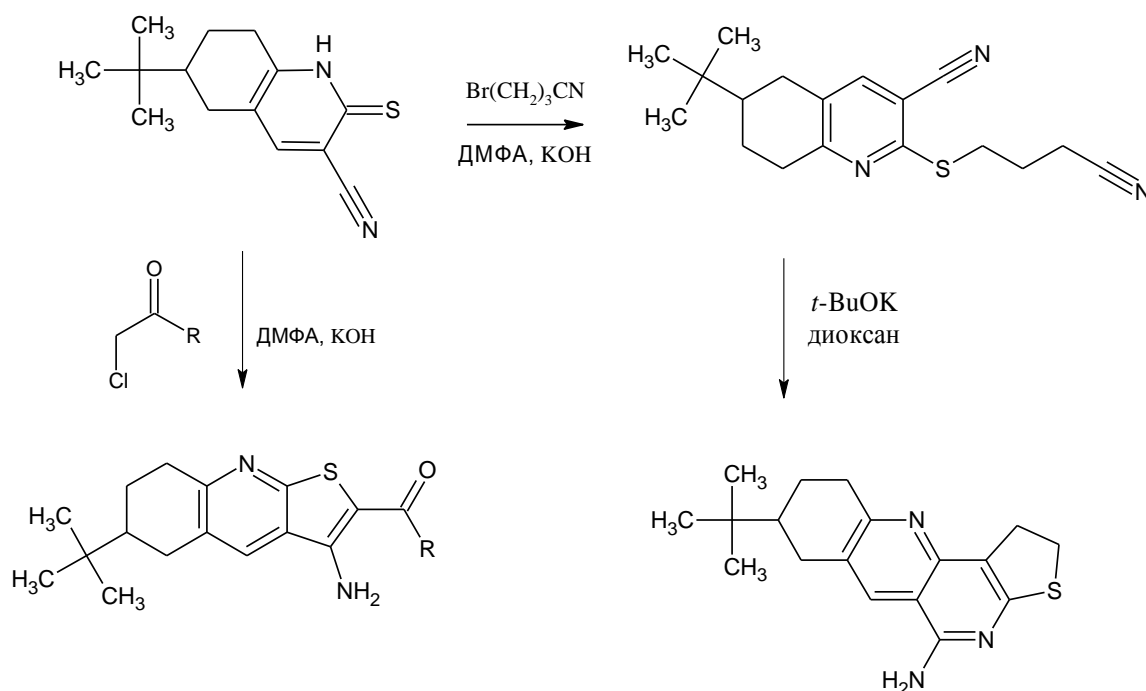
Схема 10



На основе хиолинтиона был синтезирован ряд тиено[2,3-b]пиридинов с выходами 65–85% (схема 11). Нитрил под действием сильного основания циклизовался с образованием поликонденсированного тиофена. Механизм

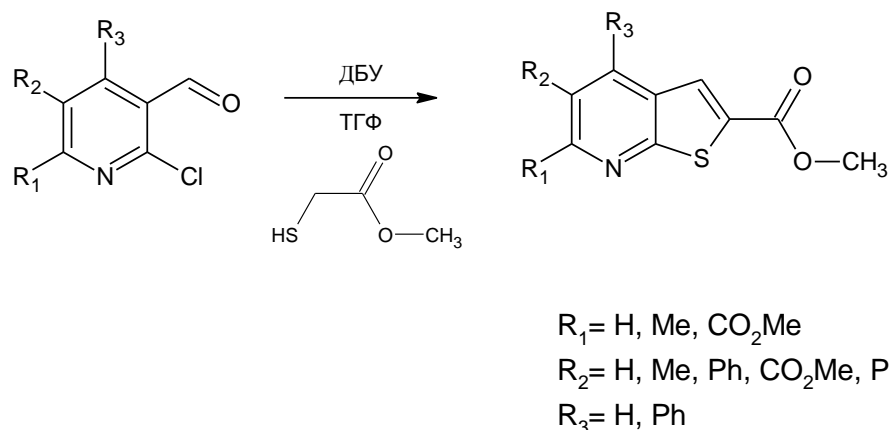
этой реакции включает аниотропную перегруппировку, близкую к перегруппировке Смайла [13].

Схема 11



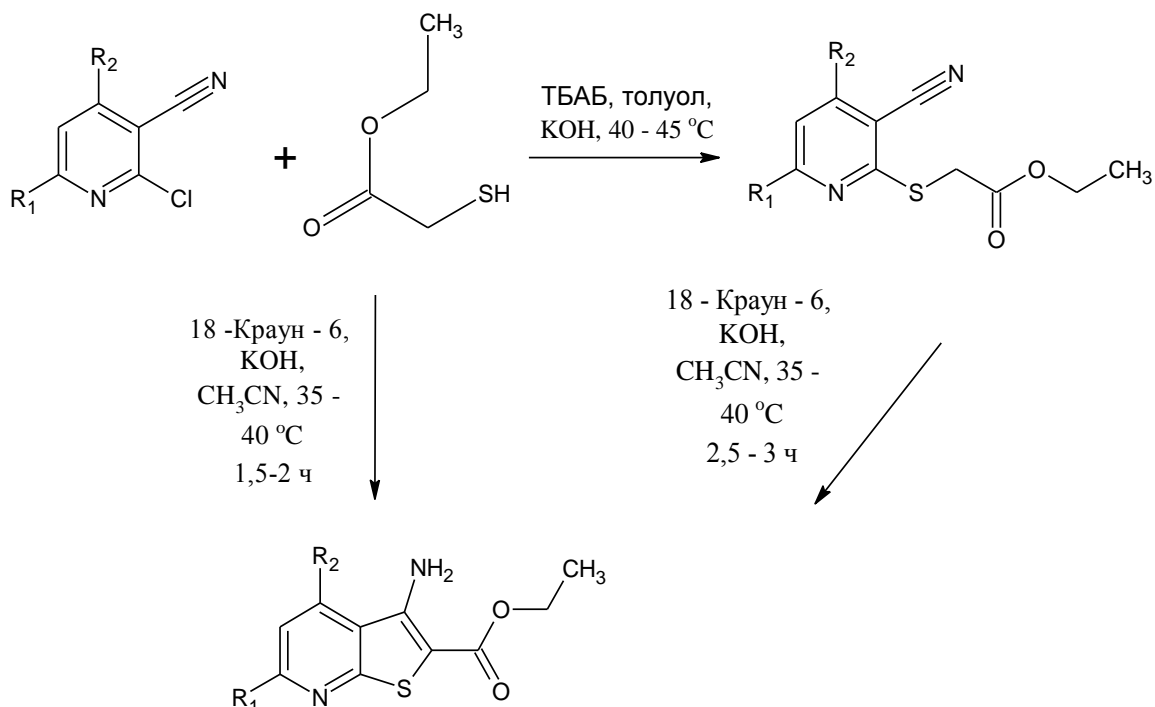
Используя в качестве активного субстрата различные производные 2-хлорникотинальдегида в реакции конденсации с метилтиогликолятом в присутствии ДБУ в ТГФ с альдегидом проходит легко в мягких условиях (схема 12). Эффективность ДБУ (1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен) как слабонуклеофильного стерически затруднённого основания хорошо известна и применяется в органическом синтезе. В частности данное соединение широко используют в реакциях дегидрогалогенирования. Также ДБУ способен самостоятельно реагировать с различными α,β -ненасыщенными соединениями приводя к образованию производных ϵ -капролактама [14].

Схема 12



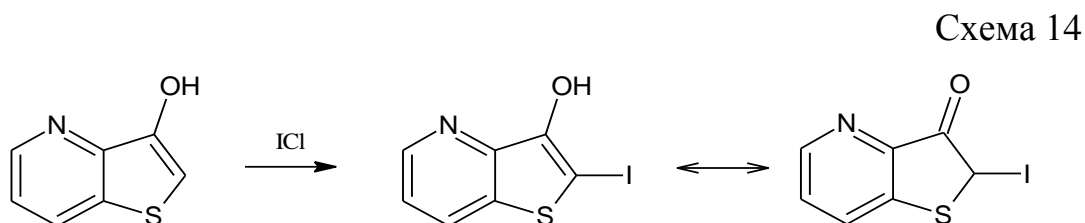
2-хлор-4,6-диарилникотиннитрил взаимодействует с этил-2-меркаптоацетатом с образованием этил-2-(3-циано-4,6-диарилпиридин-2-илтио)ацетата в качестве интермедиата, который в последствии подвергается циклизации по Торпу-Циглеру в условиях каталитического переноса в твёрдой и жидкой фазе. В результате данной реакции образуется этил-3-амино-4,6-диарилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксилат (схема 13) [15].

Схема 13



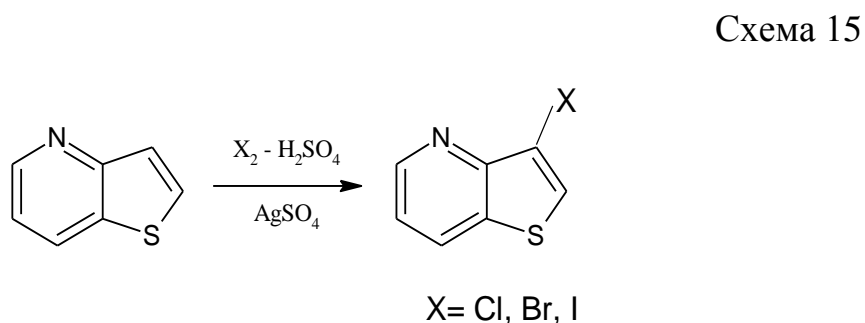
1.3 Реакции электрофильного замещения

Взаимодействие 3-гидрокситиено[3,2-*b*]пиридина с монохлоридом йода даёт жёлтое монойод-производное, в котором атом йода очень лабилен. Структура продукта точно не установлена, но предполагается, что в результате реакции образуется 3-гидрокси-2-йодтиено[3,2-*c*]пиридин. Лабильность атома галогена может быть обусловлена тем, что он находится в α -положении по отношению к карбонильной группе в кето-форме (схема 14) [16,17].



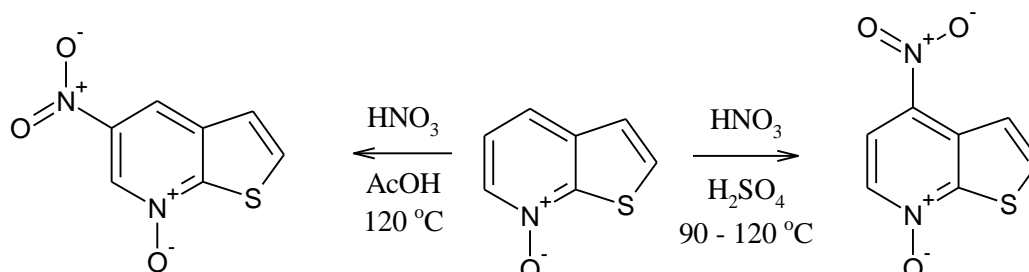
При проведении реакции бромирования этого же исходного соединения в растворе четырёххлористого углерода в условиях избытка галогена привели к получению 2,3-дибром производных с выходом около 17 %.

Хлорирование в эквимольных количествах приводит к моно- и дихлортиено[2,3-*b*]пиридину. Галогенирование в серной кислоте в присутствии сульфата серебра даёт умеренный выход 3-галогензамещённого гетероцикла (схема 15) [18].



Пиридиновое кольцо в тиено[2,3-*b*]пиридин-*N*-оксиде более реакционно способно, чем тиофеновое. Более того ориентация при нитровании данной молекулы зависит от реагента (схема 16) [19].

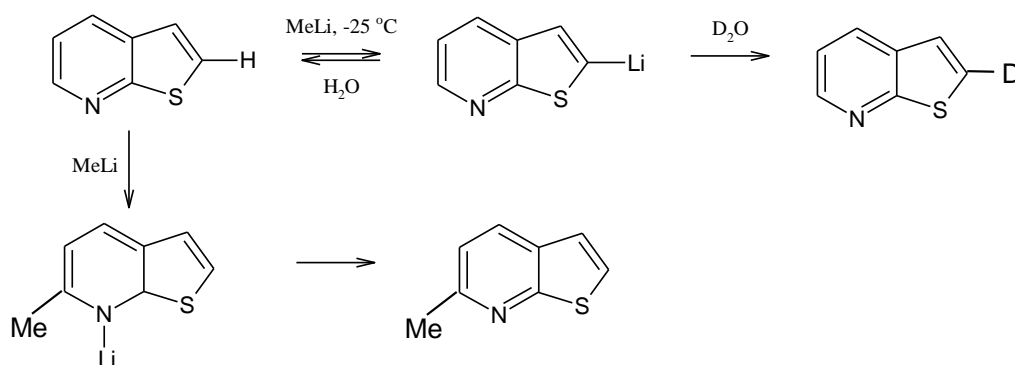
Схема 16



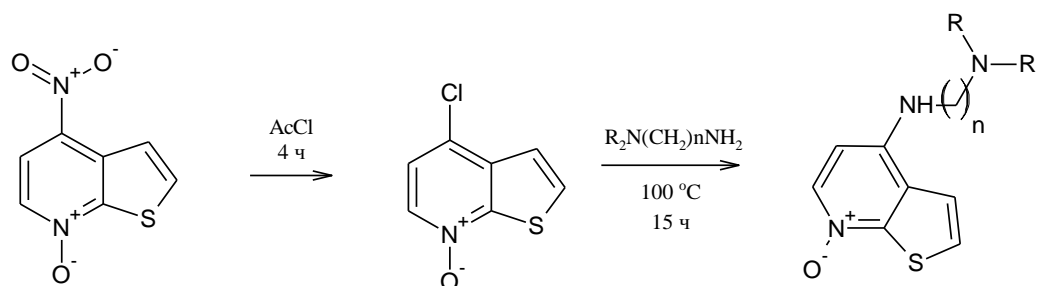
1.4 Реакции нуклеофильного замещения

Взаимодействие тиено[2,3-*b*]пиридина с *n*-бутиллитием при 25-35 °С, сопровождающееся мягким окислением, даёт 6-бутил производные (47%) и достаточное количество исходного вещества. При более низких температурах аналогичная реакция с метиллитием приводит к образованию смеси продуктов: 6-метилтиено[2,3-*b*]пиридина (25%) и тиено[2,3-*b*]пиридина (75%). Предполагается, что образование исходного вещества происходит из-за гидролиза в процессе реакции 2-литийтиено[2,3-*b*]пиридина. Доказательством этого может служить действие на реакционную смесь оксида дейтерия, а затем воды, в этом случае образуются 2-Ди 2-Н изомеры тиенопиридина в примерно одинаковом соотношении (схема 17) [20].

Схема 17



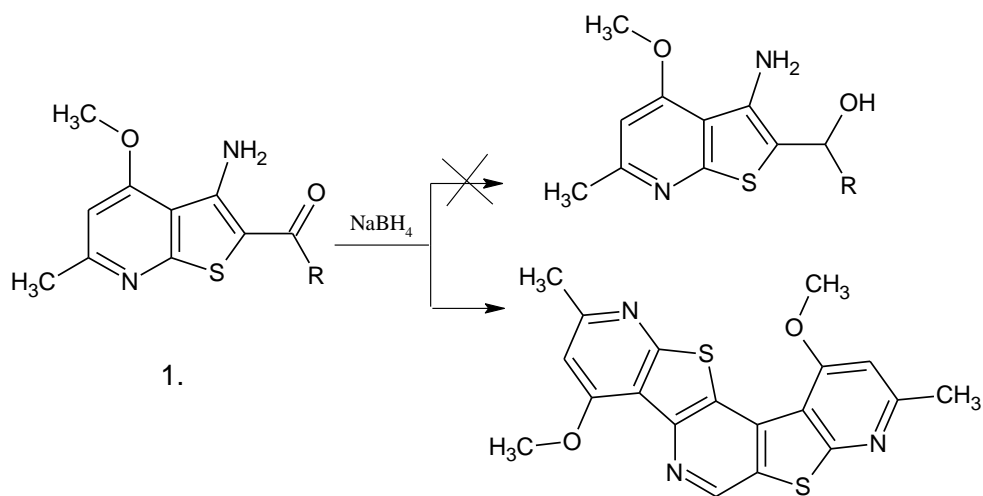
Атом галогена в 4-хлорхинолин-N-оксидах сильно активирован в отношении нуклеофильного замещения. Единственным примером, описанным для тиенопиридина, является реакция (схема 18):



Данное взаимодействие проходит затруднительно, так как высвобождение электронов из тиофенового кольца снижает активирующее влияние N-оксидной группы [21].

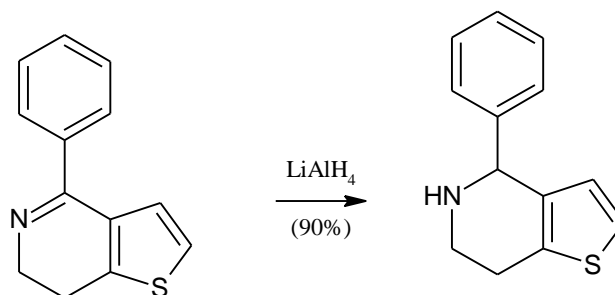
1.5 Реакции восстановления тиенопиридинов

Во время попыток восстановления карбонильных групп соединения (1) боргидридом натрия в этаноле соответствующие дипиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-b:3,2-d]пиридины были выделены из от реакционной смеси вместо ожидаемых аминоспиртов (схема 19).



Азометиновая связь в дигидропроизводных восстанавливается алюмогидридом лития (схема 20) [22].

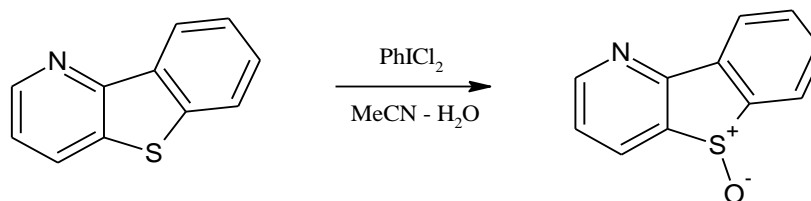
Схема 20



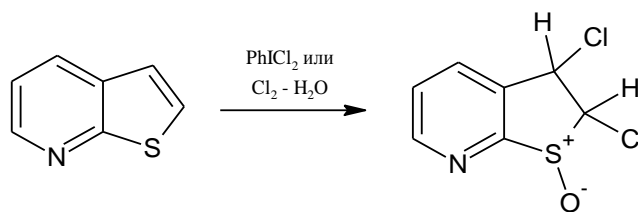
1.6 Реакции окисления тиенопиридинов

В тиенопиридинах существует вероятность окисления атома азота (до N-оксида) или серы (до сульфоксида или сульфона). Перкислоты селективно окисляют атом азота в тиено[2,3-b]пиридине, тиено[3,2-b]пиридине, в различных метил-замещённых тиено[2,3-c]- и тиено[3,2-c]пиридинах. Однако получение сульфоксидов или сульфонов протекает затруднительно. Дихлорид йодбензола превращает неароматические циклические сульфиды в сульфоксиды, а также эффективен с некоторыми ароматическими трициклическими структурами, например, с бензотиено[3,2-b]пиридином (схема 21) [23].

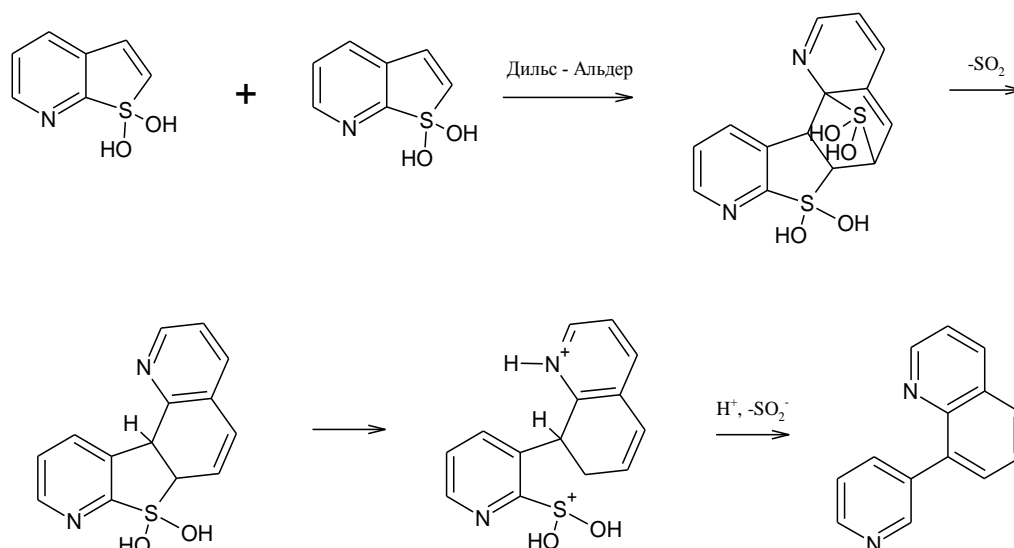
Схема 21



Использование этого реагента или хлорной воды с тиено[2,3-b]пиридином приводит не к ожидаемому сульфоксиду, а к продукту окисления-присоединения 2,3-дихлор-2,3-дигидротиено[2,3-b]пиридин-S-оксиду с низким выходом (схема 22).

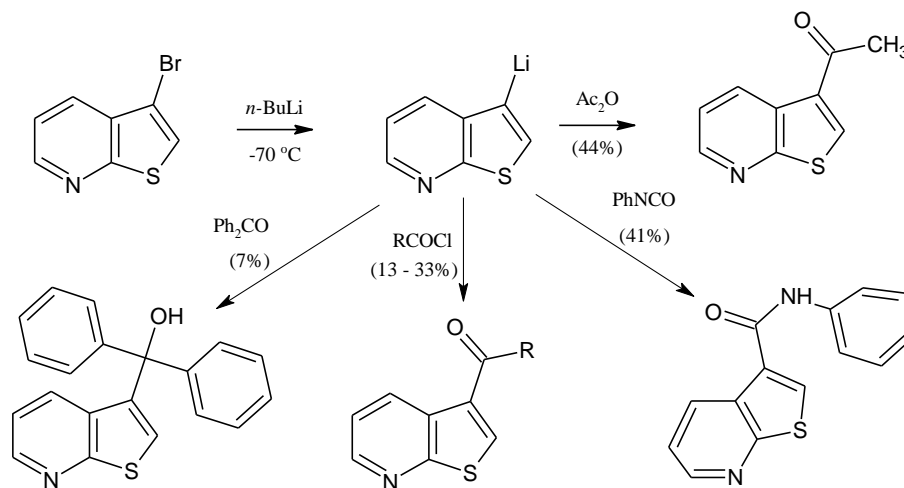


Позже был предложен метод получения сульфоновтиено[2,3-*b*]-, -[3,2-*b*]- и -[2,3-*c*]пиридинов, представляющий собой реакцию исходного гетероцикла с гипохлоритом натрия и разбавленной соляной кислотой (схема 23) [24].



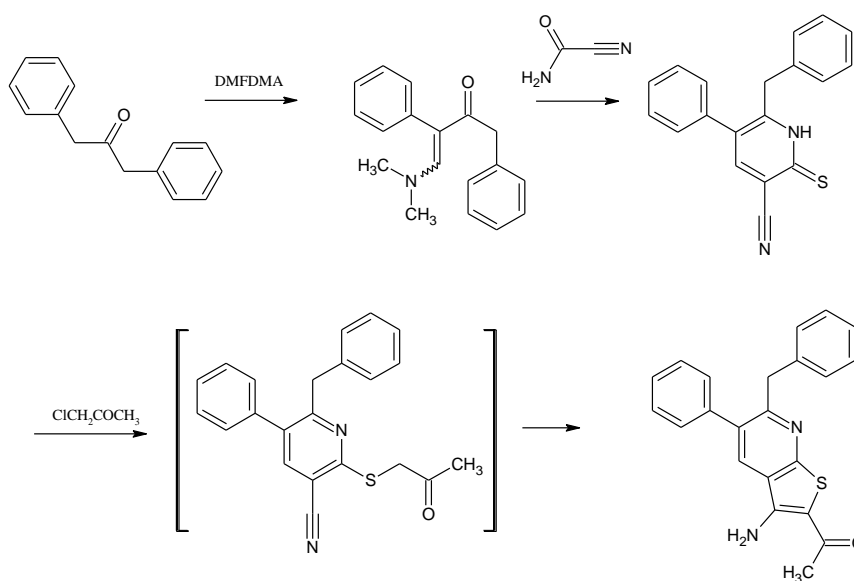
1.7 Реакции замещения в металлоорганических соединениях

Литиевые производные тиенопиридинов легкодоступны при действии металлоорганического соединения в условиях низкой температуры. Тиено[3,2-*c*]пиридин-3-карбоновая кислота была получена при обработке 3-бромсодержащего соединения этиллитием при -70°C с последующей карбонизацией. Из 3-литийтиено[2,3-*b*]пиридина можно получить различные соединения (схема 24) [25].



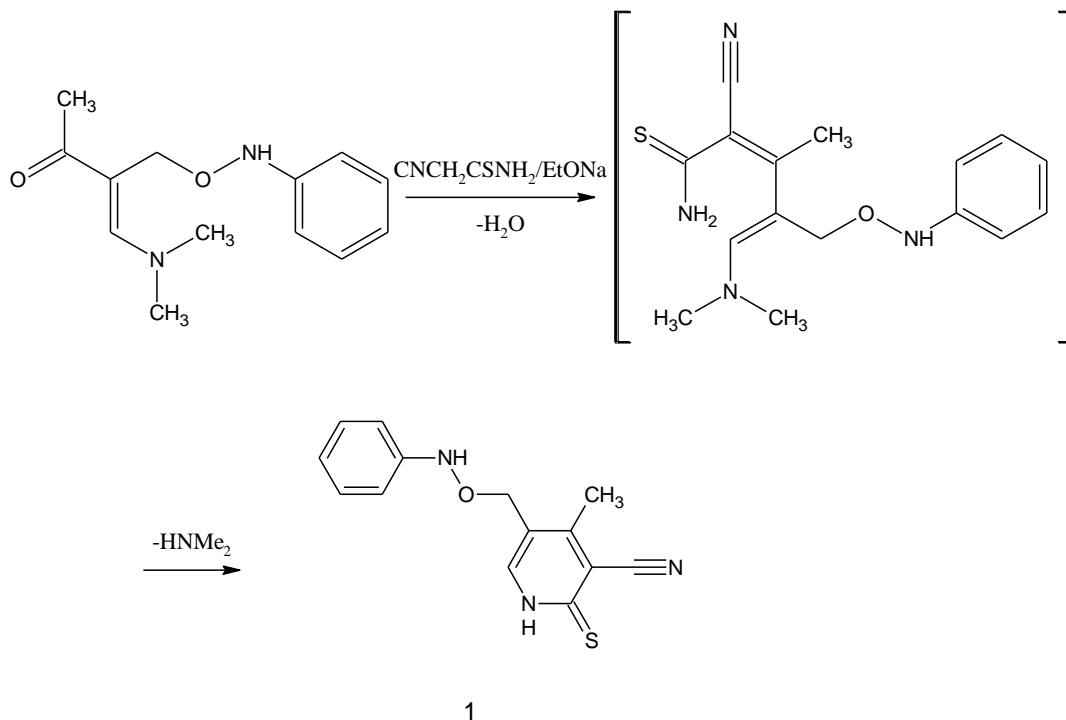
1.8 Другие реакции синтеза производных тиенопиридинового ряда

Реакция 1,3-дифенилпропан-2-она с эквимольным количеством диметилформаимиддиметилацетата приводит к еномину, который вступая в аналогичную реакцию, даёт диенаминон. Полученное соединение конденсируется с цианотиоацетамидом, в результате чего образуются 2-тиоксо- и 2-оксопиридин-3-карбонитрил- производные. После этого проводят реакцию с 2-хлорацетоном, и образуются производные тиенопиридинового ряда (схема 25) [26].



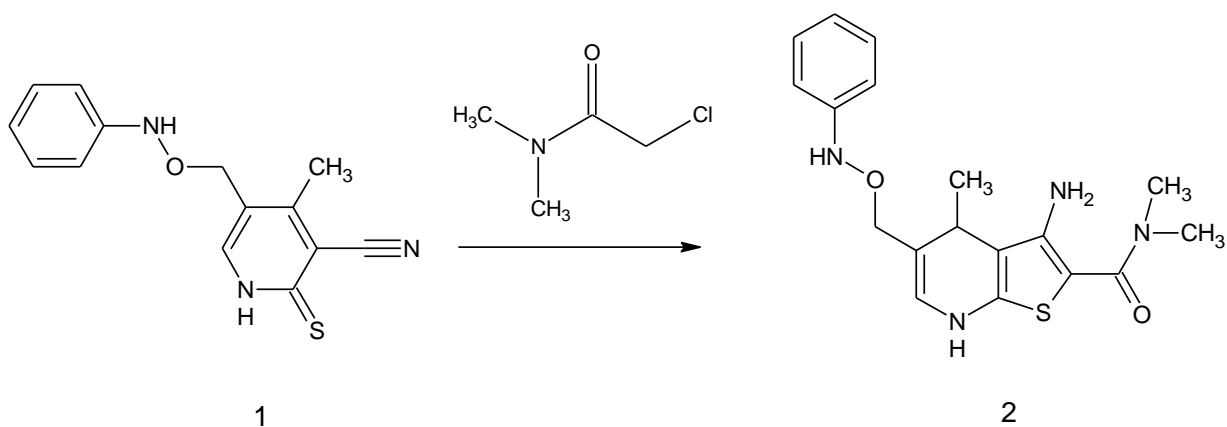
Также было обнаружено, что конденсация 1-(N-p-хлорфенол)-2-(N-диметиламинометино)-3-оксобутанамида с цианотиоацетамидом в присутствии этанола или этоксида натрия приводит к образованию соединения 1 (схема 26).

Схема 26



Полученное соединение 1 реагирует с N,N-хлорацетамидом в присутствии карбоксамидметилтио производных в качестве интермедиата, даёт соединение 2 (схема 27) [27].

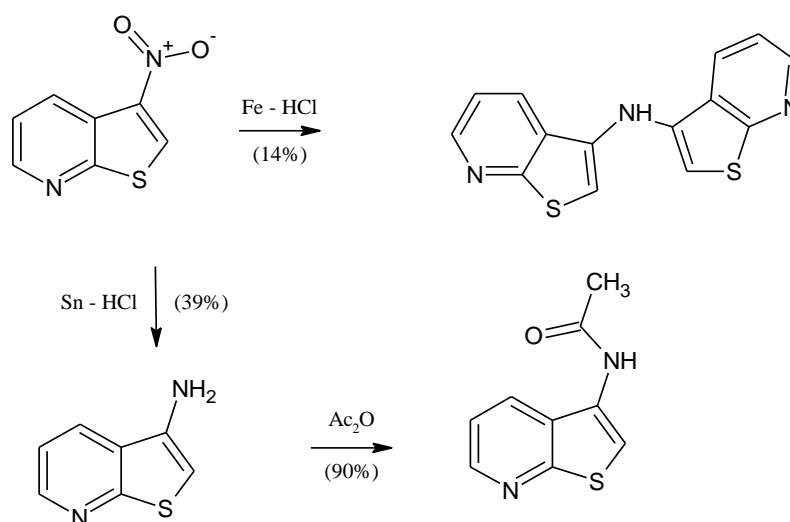
Схема 27



1.9 Аминопроизводные тиенопиридинов

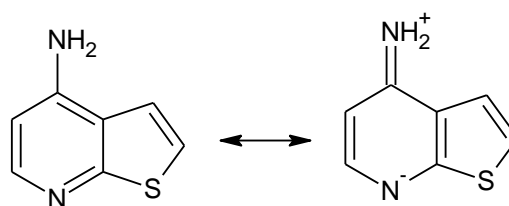
3-аминотиенопиридины обычно получают восстановлением 3-нитро соединений. Подобные реакции часто проходят с затруднениями. Клемм установил, что 3-нитротиено[2,3-б]пиридин взаимодействует с оловом в соляной кислоте, в результате чего получается 3-аминопроизводное. В то же время в реакции с железом в соляной кислоте образуется только диамин (схема 28) [28].

Схема 28



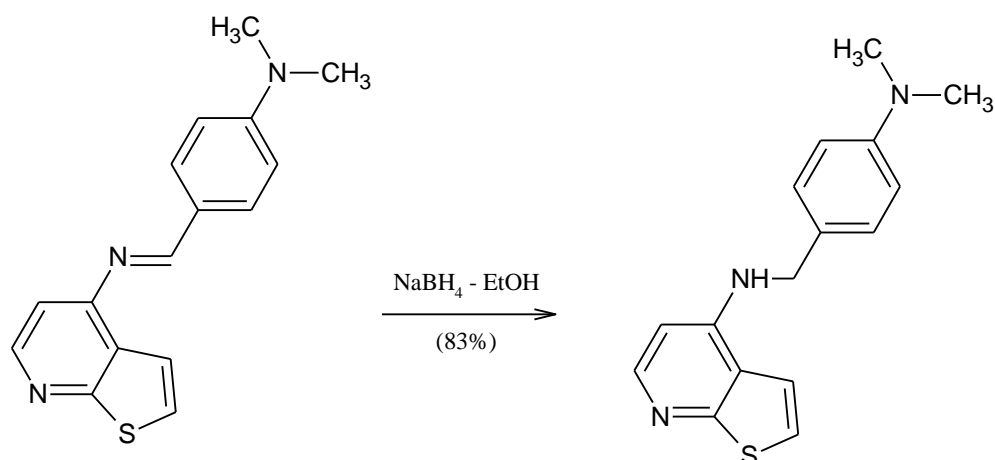
4- и 5-нитротиено[2,3-б]пиридин-N-оксиды образуют амины при взаимодействии с железом в уксусной кислоте (67%) и оловом в соляной кислоте (41%). Также был получен 5-аминотиено[2,3-б]пиридин из 5-ацетил производного, который легко образует основания Шиффа с различными альдегидами. В тех же условиях 4-аминотиено[2,3-б]пиридин не вступает в реакции с альдегидами. Значительное различие в реакционной способности обусловлено меньшей нуклеофильностью 4-амино производного (схема 29).

Схема 29



Основания Шиффа легко восстанавливаются до вторичных аминов с помощью боргидрида натрия (схема 30) [29].

Схема 30



1.10 Влияние строения тиенопиридина на константу кислотности

Для четырех хорошо изученных тиенопиридинов были определены pK_a , данные приведены в таблицу (таблица 1) [30].

Таблица 1 – Значения pK_a некоторых тиенопиридинов

Соединение	pK_a /темп.
Тиено[2,3-b]пиридин	2,75/20°C
Тиено[3,2-b]пиридин	4,35/25°C
Тиено[2,3-c]пиридин	5,58/25°C 5,57/20°C
Тиено[3,2-c]пиридин	5,67/20°C
Хинолин	4,94/20°C
Изохинолин	5,40/20°C

Было установлено, что 3 фактора влияют на эти значения:

1) Расположение атома азота относительно второго кольца изохинолин является более сильным основанием, чем хинолин, то же относится к их тиенопиридиновым аналогам.

2) Индуктивный эффект атома серы, который быстро затухает по мере того, как атом серы становится более удалённым от азота.

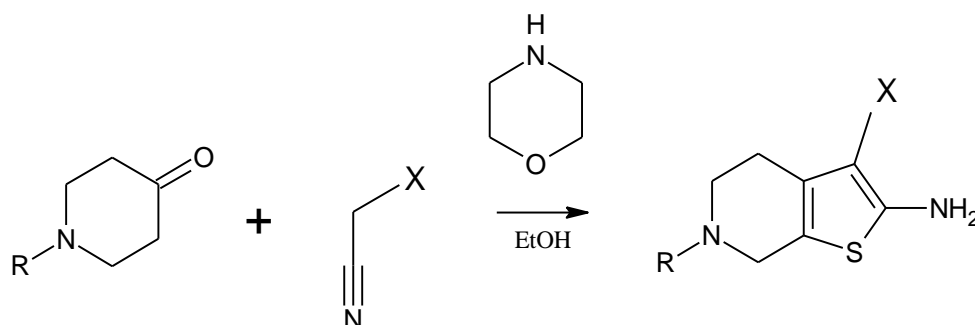
3) Резонансный эффект атома серы.

Факторы (1) и (2) вместе объясняют тот факт, что [с]-конденсированные системы являются более сильными основаниями, чем [b]-конденсированные. Кроме того, стоит отметить, что изохинолин является менее основным, чем изостерические тиенопиридины, обратное верно и для хинолина. Введение метильных групп в пиридиновое кольцо имеет ожидаемый эффект увеличения основности соединения [31, 32].

1.11 Биологическая активность

Наибольший интерес в плане биологической активности представляют 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]- или [3,2-с]пиридины. Значительное число производных этих систем было получено восстановлением боргидридом натрия или реакций с тозил-производными, эпоксидами или активированными алкенами [33]. Альтернативный и очень удобный синтез 2-амино-3,6-замещенных 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридинов включает реакцию N-замещенного пиперидона, соединения типа $\text{CH}_2(\text{CN})\text{X}$ и серы в присутствии морфолина (схема 31).

Схема 31



На месте X могут быть группы: CN, CO₂R, CONH₂, COAr, CSNH₂, CSNHR, CSNHR₂. В качестве R могут выступать алкильные или алкарильные группы. Дальнейшие превращения, например, последующая модификация боковой цепи или аминогруппы, приведут к еще большему количеству производных. Многие соединения были оценены с фармакологической точки зрения и, как было установлено, проявляют активность против диабета. Также могут использоваться, как анальгетики, противовоспалительные, седативные средства, антикоагулянты. 2-Амино-6-бензилэтоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин особенно хорошо изучен. Данное соединение обладает жаропонижающим, обезболивающим и противоязвенным действиями (схема 32) [34-38].

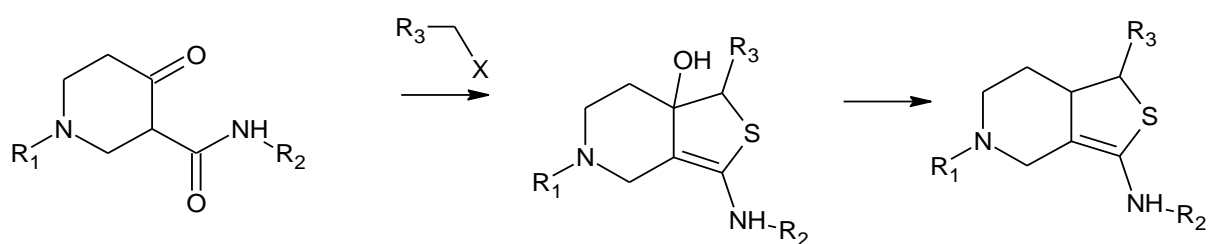


Схема 32

2 Экспериментальная часть

2.1 Методы анализа и идентификации синтезированных соединений

Для идентификации полученных соединений использовались современные физико-химические методы анализа – ЯМР-спектроскопия и ИК-спектроскопия. Для наблюдения за ходом реакции применялась тонкослойная хроматография.

2.1.1 Спектральные методы

ЯМР-спектры регистрировались на JEOL 400 (400 МГц). Пробу вводились в виде растворов в дейтероацетоне.

ИК-спектры регистрировались на Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО.

2.1.2 Хроматографические методы

Индивидуальность полученных соединений, контроль над ходом реакции, а также качественный состав смеси продуктов реакции устанавливались методом тонкослойной хроматографии. ТСХ осуществляли в системе этилацетата на пластинках «Sorbfil», для визуализации использовалась УФ-лампа.

2.2 Очистка исходных веществ и растворителей

2.2.1 Тетрагидрофуран

Для очистки ТГФ от возможных примесей сначала кипятили 0,5 % суспензию Cu_2Cl_2 в ТГФ в течение 30 минут. Затем провели перегонку при атмосферном давлении, собирая фракцию при $T_{\text{кип}} 66^\circ\text{C}$. Затем сушили над

гранулами гидроксида калия, кипятили с обратным холодильником и снова перегоняли над алюмогидридом лития [39].

Литературные данные [40]: $T_{\text{кип}} 65,6^{\circ}\text{C}$, $d_4^{20} 1,405$.

2.2.2 Этанол

Этанол отгоняли и кипятили 4 часа с металлическим магнием. Снова перегоняли, собирая фракцию с $T_{\text{кип}} 78^{\circ}\text{C}$ [39].

Литературные данные [40]: $T_{\text{кип}} 78,37^{\circ}\text{C}$, $d_4^{20} 0,7893$.

2.2.3 Оксихлорид фосфора

Проводили перегонку при атмосферном воздухе, собирая фракцию с $T_{\text{кип}} 105^{\circ}\text{C}$ [39].

Литературные данные [40]: $T_{\text{кип}} 105,4^{\circ}\text{C}$, $d_4^{20} 1,460$.

2.2.4 Диметилформамид

Диметилформамид перемешивали при 100°C с CaH_2 в течение 3 часов, затем декантировали и перегоняли в вакууме (10 мм рт. ст.) над CaH_2 , отбирая фракцию с $T_{\text{кип}}$ [39].

Литературные данные [40]: $T_{\text{кип}} 153^{\circ}\text{C}$ (760 мм рт. ст.), $d_4^{25} 0,9445$.

2.2.5 Ацетофенон

Проводили перегонку под вакуумом (10 мм рт. ст.) отбирая фракцию с $T_{\text{кип}} 81^{\circ}\text{C}$ [39].

Литературные данные [40]: $T_{\text{кип}} 227^{\circ}\text{C}$ (760 мм рт. ст.), $T_{\text{кип}} 81^{\circ}\text{C}$ (10 мм рт. ст.), $d_4^{20} 1,0281$.

2.2.6 Ацетилацетон

Проводили перегонку при атмосферном давлении, собирая фракцию с $T_{\text{кип}} 140^{\circ}\text{C}$ [39].

Литературные данные [40]: $T_{\text{кип}} 140^{\circ}\text{C}$, $d_4^{20} 0,9721$.

2.3 Синтез исходных соединений

2.3.1 Синтез 3-пентилпентан-2,4-диона

В круглодонную колбу помещали 33,04 г ацетилацетона, 49,5 мл 1-бромбутана, 42 г поташа, 6,6 г йодида калия и 70 мл ацетона. Нагревали в течение 17 часов, после чего осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали ацетоном. После этого фильтрат, 8,4 г поташа и 1,3 г йодида калия нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 6,5 часов. Полученный осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали на роторном испарителе. Полученный раствор перегоняли под вакуумом (давление 10-12 мм рт. ст.). При $29-35^{\circ}\text{C}$ отогналась первая фракция. При $96-102^{\circ}\text{C}$ – 2 фракция. При $103-106^{\circ}\text{C}$ – 3 фракция. Вторая фракция являлась продуктом реакции. Выход 73,1 %.

2.3.2 Синтез 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона

В круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, помещали 8,04 г 3-пентилпентан-2,4-диона, 5,007 г тиоамида, 0,43 мл морфолина и 10 мл этанола, нагревали в течение 4 часов. После этого остужали, добавляли 30 капель ледяной уксусной кислоты и отфильтровывали на фильтре Шотта, промывая смесью изопропанол: вода – 1:1 и нефрасом. Осадок высушивали. Для очистки от примесей проводили перекристаллизацию в изопропанол. Выход 44,9 %.

2.3.3 Синтез 2-бром-1-фенилэтанона

В колбе Эрленмейера, снабженной магнитной мешалкой, растворяли 31,9 г ацетофенона в 100 мл четырёххлористого углерода и по каплям из капельной воронки прибавляли 10,3 мл раствора брома при охлаждении на ледяной бане. После прибавления всего объема брома раствор обесцвечивался через 15 минут. Полученный белый осадок отфильтровывали на фильтре Шотта и высушивали на воздухе в течение 2 дней. Выход 81 %.

2.3.4 Синтез 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона

В колбе Эрленмейера, снабженной магнитной мешалкой, растворяли 9,95 г п-бромацетофенона в 35 мл четырёххлористого углерода и по каплям из капельной воронки прибавляли 2,6 мл раствора брома при охлаждении на ледяной бане. Через 2 часа после начала реакции выпадал белый осадок, который отфильтровывали на фильтре Шотта и высушили. Выход 79 %.

2.4 Синтез производных тиено[2,3-b]пиридина

2.4.1 Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)карбоксамида

В стакан на 100 мл помещали 0,28 г 2-хлорацетамида, 0,7 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона, 1,54 мл гидроксида калия, 6 мл ДМФА. Ставили на магнитную мешалку и нагревали до 60°C в течение 20 минут, после чего добавляли ещё 1,54 мл гидроксида калия. Выпадал жёлтый осадок, который через 10 минут растворялся. Через час после начала кипения начинали выпадать кристаллы продукта реакции. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе. Выход 45 %.

2.4.2 Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)(фенил)метанона

В стакане на 100 мл растворяли 0,3 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона в 2 мл ДМФА, добавляли 0,08 мл 10 % раствора гидроксида калия при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 0,26 г 2-бromo-1-фенилэтанона и второй эквивалент щёлочи. Выпадал оранжевый осадок. Через 15 минут образовывались кристаллы жёлтого цвета, добавляли 5 мл смеси этанол-вода (1:1). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном, высушивали на воздухе. Выход 60 %.

2.4.3 Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)(4-бромфенил)метанона

В стакане на 100 мл растворяли 0,3 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона в 2 мл ДМФА, добавляли 0,08 мл 10 % раствора гидроксида калия при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 0,36 г 2-бromo-1-(4-бромфенил)этанона и второй эквивалент щёлочи. Выпадал красно-оранжевый осадок. Добавляли 5 мл смеси этанол-вода (1:1). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном, высушивали на воздухе. Выход 53,6 %.

2.4.4 Синтез 3-амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

В стакане на 100 мл растворяли 0,3 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона в 2 мл ДМФА, добавляли 0,08 мл 10 % раствора гидроксида калия при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 0,31 г 2-хлор-N-(3-нитрофенил)ацетамида и второй эквивалент щёлочи.

Выпадал жёлтый осадок. Добавляли 5 мл смеси этанол-вода (1:1). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном, высушивали на воздухе. Выход 96,3 %

2.4.5 Синтез этил(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин)-2-карбоксилата

В стакане на 100 мл растворяли 0,3 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона в 2 мл ДМФА, добавляли 0,08 мл 10 % раствора гидроксида калия при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 0,19 г бромэтилацетата и второй эквивалент щёлочи. Выпадал оранжевый осадок. Добавляли 5 мл смеси этанол-вода (1:1). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном, высушивали на воздухе. Выход 52,4 %.

2.4.6 Синтез (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбонитрила

В стакане на 100 мл растворяли 0,3 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона в 2 мл ДМФА, добавляли 0,08 мл 10 % раствора гидроксида калия при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 0,08 мл хлорацетонитрила и второй эквивалент щёлочи. Выпадал оранжевый осадок. Добавляли 5 мл смеси этанол-вода (1:1). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном, высушивали на воздухе. Выход 66,7 %.

2.4.7 Синтез 3-амино-4,6-диметил-N-(4-метилфенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

В стакане на 100 мл растворяли 0,3 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона в 2 мл ДМФА, добавляли 0,08 мл 10 % раствора гидроксида калия при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 0,22 г 2-хлор-N-(4-метилфенил)ацетамида и второй эквивалент щёлочи. Выпадал жёлто-оранжевый осадок. Добавляли 5 мл смеси этанол-вода (1:1). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном, высушивали на воздухе. Выход 95,8 %.

2.4.8 Синтез бис(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)метанона

В стакане на 100 мл растворяли 0,6 г 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона в 2 мл ДМФА, добавляли 0,08 мл 10 % раствора гидроксида калия при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 0,16 г дихлорацетона и второй эквивалент щёлочи. Выпадал серый осадок. Добавляли 5 мл раствора диэтилового эфира. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном, высушивали на воздухе. Выход 17,6 %

2.4.9 Синтез 2-меркапто-7,9-диметил-8-пентил-2-сульфанил-2,3-дигидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]1,3,2-диазофосфинин-4(1H)он-2-сульфида

В фарфоровой ступке растирали 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбокасамид до мелко измельчённого порошка. Затем растворяли при нагревании в 4 мл раствора абсолютного пиридина. К полученной смеси в один приём добавляли 0,111 г декасульфидтетрафосфора, после чего нагревали в течение 1 часа. Полученную суспензию выливали в 15 мл этанола и перемешивали в течение

3 часов. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали.
Выход 64,8 %.

3 Обсуждение результатов

Пиридин и его производные относятся к числу важнейших синтонов тонкого и промышленного органического синтеза, которые благодаря своим ценным свойствам широко применяются в химической, нефтехимической, фармацевтической промышленности, а также в производстве продуктов малотоннажной химии - красителей, лекарственных препаратов, средств химической защиты растений, поверхностно-активных веществ, ингибиторов кислотной коррозии, ионообменных смол, селективных сорбентов и экстрагентов. Среди них конденсированные пиридинсодержащие системы, с точки зрения физиологического действия, зачастую представляют значительно больший интерес, чем составляющие их соответствующие моноциклические соединения.

Решающую роль при этом играет возникновение качественно новых свойств аннелированной молекулы, увеличение возможности изменения фармакофорных групп в различных положениях, а также способность взаимодействовать с более широким кругом рецепторов, находящихся в различных конформациях.

Кроме того, эти факторы дополняются вариациями структуры молекулы в результате аннелирования различными положениями отдельных гетероциклических фрагментов. Среди таких гетероциклических систем особое место занимают серусодержащие конденсированные пиридины.

Это обусловлено в равной степени как уникальными химическими свойствами подобных веществ, так и чисто утилитарными интересами - возможностью использования их в повседневной практике. Широкий спектр фармакологического действия конденсированных соединений, содержащих аннелированные фрагменты пиридина и серусодержащего гетероцикла, включает кардиотоническую, нейротропную, фунгицидную, бактерицидную, противовирусную (в том числе антиСПИДовую), противосудорожную и многие другие виды активности [37].

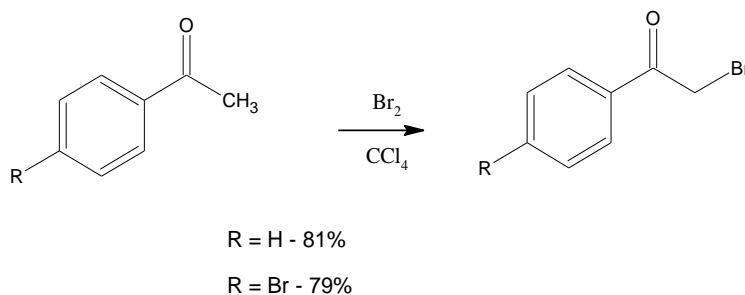
Нами было решено провести синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридина.

3.1 Синтез исходных соединений

3.1.1 Синтез бромацетофенонов

Для последующего синтеза тиенопиридинов нами были использованы бромацетофеноны, которые были получены действием брома на производные ацетофенона в среде четырёххлористого углерода (схема 33).

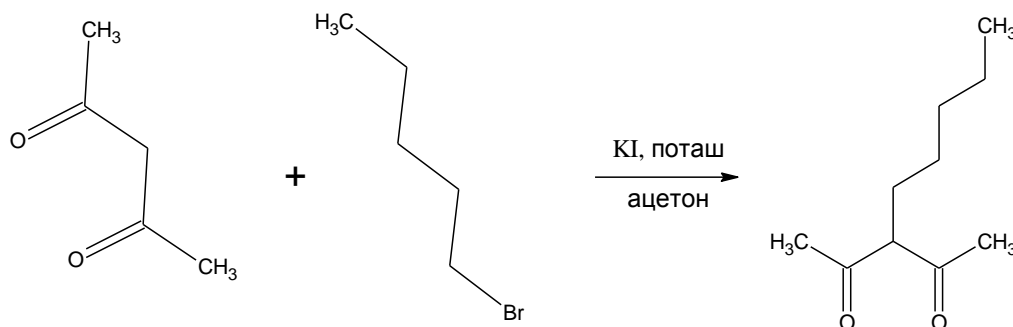
Схема 33



3.1.2 Синтез 3-пентилпентан-2,4-диона

В качестве исходных соединений для синтеза тиенопиридинов нами были получены 3-пентилпентан-2,4-дионы по реакции ацетилацетона с бромбутаном в присутствии поташа и йодида калия. В качестве растворителя использовали ацетон (схема 34).

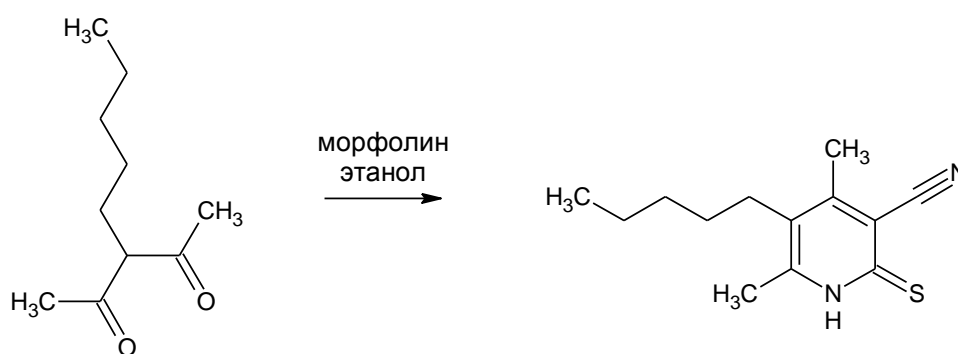
Схема 34



3.1.3 Синтез 3-циано-4,6-диметил-5-пентил-2-пиридона.

Для получения 3-циано-4,6-диметил-5-пентил-2-пиридона по реакции Гуарески-Торпа на 3-пентилпентан-2,4-дион подействовали тиоамидом в присутствии морфолина. В качестве растворителя использовали этанол. Реакцию проводили в течение 4 часов при температуре 105 °С. Очищали вещество перекристаллизацией в изопропанол. Выход составил 44,9 % (схема 35).

Схема 35



3.1 Синтез производных тиено[2,3-b]пиридина

По реакции Торпа-Циглера действием на 3-циано-4,6-диметил-5-пентилпиридинтион различными алкилирующими агентами были получены тиенопиридины. В качестве растворителя использовали ДМФА (схема 36). Выходы приведены в приложении (приложение А).

Также был проведён синтез 2-меркапто-7,9-диметил-8-пентил-2-сульфанил-2,3-дигидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]1,3,2-диазофосфинин-4(1H)он-2-сульфида. Реакцию проводили в течение часа при 150°С в среде абсолютного пиридина действием декасульфидтетрафосфора на мелко растёртый порошок 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида. Выход составил 65 % (схема 37).

Схема 36

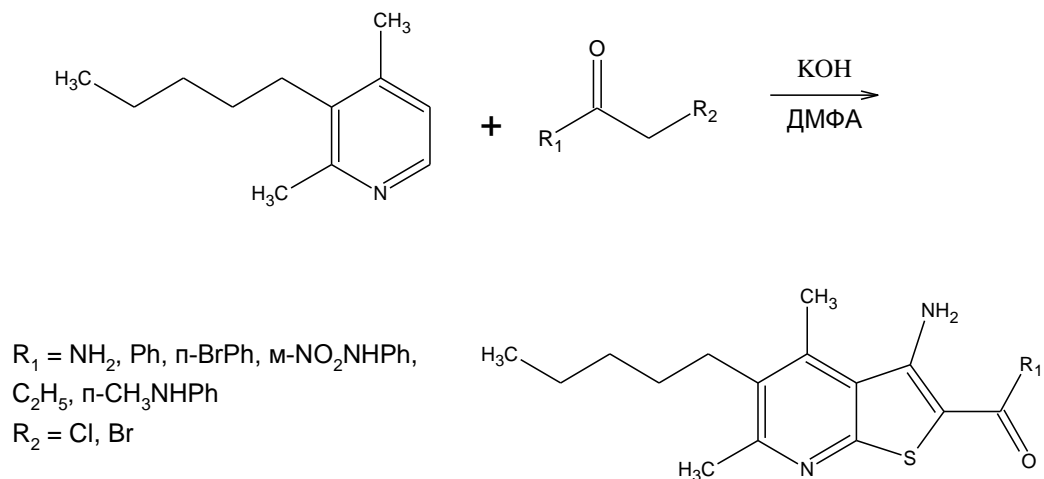
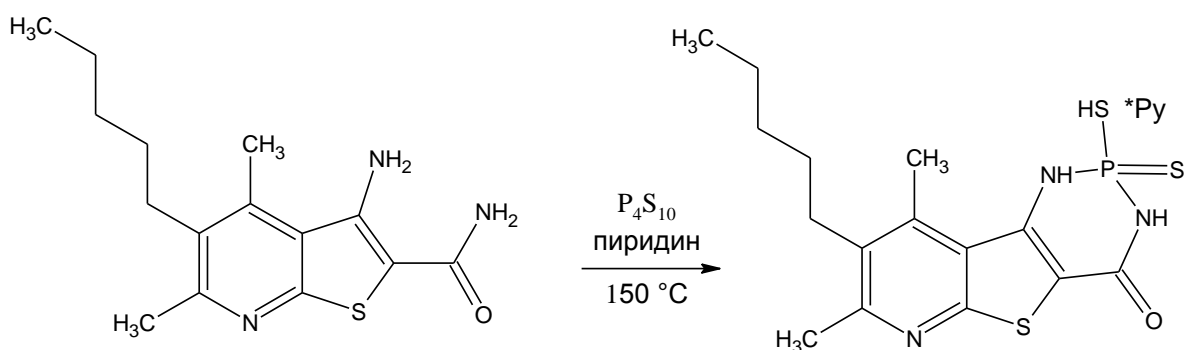


Схема 37



3.2 Потенциальная биологическая активность полученных соединений

С помощью программы PASSOnline была предсказана потенциальная биологическая активность полученных производных тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда, результаты которой представлены в таблице (Таблица 2).

Таблица 2 – Потенциальная биологическая активность

№	Соединение	Биологическая активность
1	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)карбоксамид	Лечение аутоимунных заболеваний и женского бесплодия
2	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)(фенил)метанона	Лечение лейкемии, рака груди и женского бесплодия
3	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)(4-бромфенил)метанон	Лечение лейкемии и рака груди
4	3-амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид	Противовирусное действие, лечение женского бесплодия
5	этил(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин)-2-карбоксилат	Лечение ишемической болезни, диабета Противовирусное действие
6	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбонитрил	Противовирусное действие, лечение диабета и женского бесплодия
7	3-амино-4,6-диметил-N-(4-метилфенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид	Лечение аутоимунных заболеваний, женского бесплодия
8	бис(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)метанон	Противоопухолевое и противовирусное действие, лечение женского бесплодия
9	2-меркапто-7,9-диметил-8-пентил-2-сульфанил-2,3-дигидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]1,3,2-диазофосфинин-4(1H)он-2-сульфид	Противоопухолевое действие, регулятор содержания кальция

ВЫВОДЫ

1. Был синтезирован 3-циано-4,6-диметил-5-пентилпиридин-2-тион с выходом 45 %.
2. Был получен ряд новых соединений тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда и охарактеризован с помощью спектральных методов анализа.
3. Полученные соединения были охарактеризованы с помощью спектральных методов анализа.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Литвинов, В. П. Химия тиенопиридинов и родственных систем / В.П. Литвинов, В.В Доценко, С.Г Кривоколыско. – М: Наука, 2006. – 407 с.
- 2 Steinkopf, W. Ueber Pyridino-2, 3-thiophen / W. Steinkopf, G. Lutzkendorf // Justus Liebigs Ann. Chem– 1914. – V. 403. –№ 1.–P. 45-49.
- 3 Zhiryakov, V.G. 2-methylthieno-, thionaphtheno-, and thienopyridines / V.G. Zhiryakov, P.I. Abramenko // Chemistry of heterocyclic compounds – 1965. – №3. –P. 219-223.
- 4 Emerson, W.S. 4, 6-Dimethylthieno (2, 3-b) pyridine, an Isoster1 of 2, 4-Dimethylquinoline / W.S. Emerson, F.W. Holly, L.H. Klemm // Journal of the American Chemical Society. – 1941. – V. 63. – № 10. –P. 2569–2570.
- 5 Abramenko, P.I. synthesis of 6-methylfuro[2,3-b]pyridine / P.I. Abramenko, V.G. Zhiryakov // Chemistry of heterocyclic compounds – 1972. –№11. – P. 1395 – 1397.
- 6 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. III. Syntheses of the thieno [2, 3-b]-and thieno[3, 2-b]pyridine systems. Direct substitution into the former system / L.H. Klemm, et. all // The Journal of Organic Chemistry. – 1969. – V. 34. – № 2. –P. 347–354.
- 7 Raich, W. J. 6-Phenylthieno [2, 3-b] pyridine from 2-Nitro-3-thenaldehyde / W.J. Raich, C.S. Hamilton // Journal of the American Chemical Society. – 1957. – V. 79. – № 14. – P. 3800–3804.
- 8 Szabo, K. J. Experimental and theoretical study of orientation in the nitration of dithieno [3, 4-b: 3', 4'-d] pyridine / K.J. Szabo, A.B. Hoernfeldt, S. Gronowitz // The Journal of Organic Chemistry. – 1991. – V. 56. – № 4. – P. 1590–1596.
- 9 Yang, D. Microwave-assisted one-pot synthesis of isoquinolines, furopyridines, and thienopyridines by palladium-catalyzed sequential Coupling-Imination-Annulation of 2-bromoarylaldehydes with terminal acetylenes and

ammonium acetate / D. Yang, et. al.//The Journal of organic chemistry. – 2012. – V. 77. – №9. – P. 4466–4472.

10 Plazek, E. Synthesis of Alpha-thiopyrindigo / E. Plazek, E.A. Sucharda // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1926. – V. 59. – №368. – P. 2282–2284.

11 Sheehan, J.T. Thieno[3, 2-b]pyridine. I. The Preparation and Properties of an S-Isosteric 8-Hydroxyquinoline1 / J.T. Sheehan, G.J. Leitner // Journal of the American Chemical Society. – 1952. – V. 74. – № 21. –P. 5501–5503.

12 Abramenko, P.I. 4-Methylthionaphthenopyridines / P.I. Abramenko, V.G. Zhiryakov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1965. – V. 1. – № 2. – P. 148–150.

13 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. VI. Reaction of hydrogen sulfide with pyridines bearing C2-groups in the 3-position / L.H. Klemm, D.R. McCoy // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1969. – V. 6. – № 1. – P. 73–75.

14 Vasilin, V.K. The formation of the pyridine ring in the synthesis ofdipyrido-[3', 2': 4, 5]thieno[3, 2-b: 3, 2-d]pyridines / V.K. Vasilin, et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2006. – V. 42. – № 10. – P. 1368–1369.

15 Kumar, C.N.S.S.P. DBU Promoted Facile Synthesis of New Thieno[2, 3-b] pyridine/quinoline Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation / C.N.S.S.P.Kumar, et. al. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. – V. 50. – № 1. – P. 1571–1573.

16 Shah, H.C. A simple and expedient method for the synthesis of ethyl 3-amino-4, 6-diarylthieno [2, 3-b] pyridine-2-carboxylate / H.C. Shah, V.H. Shah, N.D. Desai // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – V. 46. – № 6. – P. 1349–1354

17 Sheehan, J.T. Thieno [3, 2-b] pyridine. I. The Preparation and Properties of an S-Isosteric 8-Hydroxyquinoline1 / J.T.Sheehan, G.J. Leitner // Journal of the American Chemical Society. – 1952. – V. 74. – № 21. – P. 5501–5503.

18 Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений. / Под ред. М. А Юровской / Пер. с англ. М.: Мир, 1996. – 236 с.

19 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. III. Syntheses of the thieno [2, 3-b]-and thieno [3, 2-b] pyridine systems. Direct substitution into the former system / L.H. Klemm, et. al. // The Journal of Organic Chemistry. – 1969. – V. 34. – № 2. – P. 347–354.

20 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. XVII. Direct halogenation of thieno [2, 3-b] pyridine / L.H. Klemm, et. al. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1974. – V. 11. – № 2. – P. 205–209.

21 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. VIII. Substitution products derived from thieno [2, 3-b] pyridine 7-oxide / L.H. Klemm, I.T. Barnish, R. Zell // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1970. – V. 7. – № 1. – P. 81–89.

22 Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений./ Под ред. М. А Юровской / Пер. с англ. М.: МИР, 2004. – 359 с.

23 Emerson, W.S., 4, 6-Dimethylthieno (2,3-b) pyridine, an Isoster¹ of 2, 4-Dimethylquinoline / W.S. Emerson, F.W. Holly, L.H. Klemm // Journal of the American Chemical Society. – 1941. – V. 63. – № 10. – P. 2569–2570.

24 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. XVI. Direct reductive acetylation of 3-nitro-5-ethylthieno [2, 3-b] pyridine / L.H. Klemm, H. Lund // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1973. – V. 10. – № 5. – P. 871–872.

25 Barker, J. M. The thienopyridines // Advances in Heterocyclic Chemistry. – 1977. – V. 21. – P. 102 – 107.

26 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. XVIII. Lithiation as a route to 2-and 3-substituted thieno [2, 3-b] pyridines / L.H. Klemm, R.E. Merrill // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1974. – V. 11. – № 3. – P. 355–361.

27 Abdelkhalik, M.M. Enaminones as building blocks in heterocyclic synthesis: New syntheses of nicotinic acid and thienopyridine derivatives / M.M. Abdelkhalik, et. al. // Journal of heterocyclic chemistry. – 2004. – V. 41. – № 3. – P. 431–434.

28 Abu Elmaati, T.M. Alkyl heterocycles in heterocyclic synthesis (II): Novel synthesis of isoquinoline, thiazolopyridine, and thieno [2,3-b] pyridine derivatives / T.M. Abu Elmaati, et. al. // Journal of heterocyclic chemistry. – 2004. – V. 41. – № 6. – P. 947–950.

29 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. XV. Syntheses of thieno [3, 4-b]-and thieno [3, 4-c] pyridines / L.H. Klemm, W.O. Johnson, D.V. White // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1972. – V. 9. – № 4. – P. 843–848.

30 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. XIII. Selective formation of sulfones in Bi-and tricyclic Systems. Thieno [2, 3-b] pyridine 1, 1-dioxide as a dienophile / L.H. Klemm, R.E. Merrill // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1972. – V. 9. – № 2. – P. 293–298.

31 Klemm, L.H. Basicities of thienopyridines: Potentiometric determination and use in effecting chemical separations / L.H. Klemm, R.D. Jacquot // Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry. – 1973. – V. 45. – № 2. – P. 181–186.

32 Klemm, L.H. Chemistry of thienopyridines. VIII. Substitution products derived from thieno [2, 3-b] pyridine 7-oxide / L.H. Klemm, I.T. Barnish, R. Zell // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1970. – V. 7. – № 1. – P. 81–89.

33 Klemm, L.H. Basicities of thienopyridines: Potentiometric determination and use in effecting chemical separations / L.H. Klemm, R.D. Jacquot // Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry. – 1973. – V. 45. – № 2. – P. 181–186.

34 Dressler, M.L. The synthesis and chemical reactivity of thieno [2, 3-c]-and thieno [3, 2-c] pyridines / M.L. Dressler, M.M. Joulliñ // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1970. – V. 7. – № 6. – P. 1257–1268.

35 Nakanishi, M. Studies on anti-inflammatory agents. I. Some biological activities of thienopyridine derivatives / M. Nakanishi, et al. // Yakugakuzasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. – 1970. – V. 90. – № 3. – P. 272 –275.

36 Nakanishi, M. Studies on anti-inflammatory agents. X. Stabilization of rat liver lysosome by 2-amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno [2, 3-c]pyridine / M. Nakanishi, H. Imamura, K. Goto // Yakugakuzasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. – 1970. – V. 90. – № 5. – P. 557–563.

37 Nakanishi, M. Pharmacological investigations of 2-amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine/ M. Nakanishi, H. Imamura, K. Ikegami, K. Goto // Arzneim. Forsch – 1970. – V. 20. – P. 1004–1006.

38 Nakanishi, M. Studies on anti-inflammatory agents. IX. Effect of 2-amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno [2, 3-c]pyridine (Y-3642) on heat-induced hemolysis/M. Nakanishi, H. Imamura, K. Goto // Yakugakuzasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. – 1970. – V. 90. – №5. – P. 548–551.

39 Вайсбергер, А. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс // М.: Изд-во иностр. лит., 1958. – 518с.

40 Никольский, Б.И. Справочник химика. Т. 2. Основные свойства неорганических и органических веществ// Под ред. Никольского Б.И. – М: Химия, 1964.– 750 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Выходы полученных веществ

№	Соединение	Выход
1	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-ил) карбоксамид	45 %
2	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-ил)(фенил)метанона	60 %
3	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-ил)(4-бромфенил)метанон	54 %
4	3-амино-4,6-диметил- <i>N</i> -(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид	96 %
5	этил(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин)-2-карбоксилат	52 %
6	(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-карбонитрил	67 %
7	3-амино-4,6-диметил- <i>N</i> -(4-метилфенил)-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид	96 %
8	бис(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-ил)метанон	18 %
9	2-меркапто-7,9-диметил-8-пентил-2-сульфанил-2,3-дигидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2- <i>d</i>]1,3,2-дiazофосфинин-4(1H)он-2-сульфид	65%

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

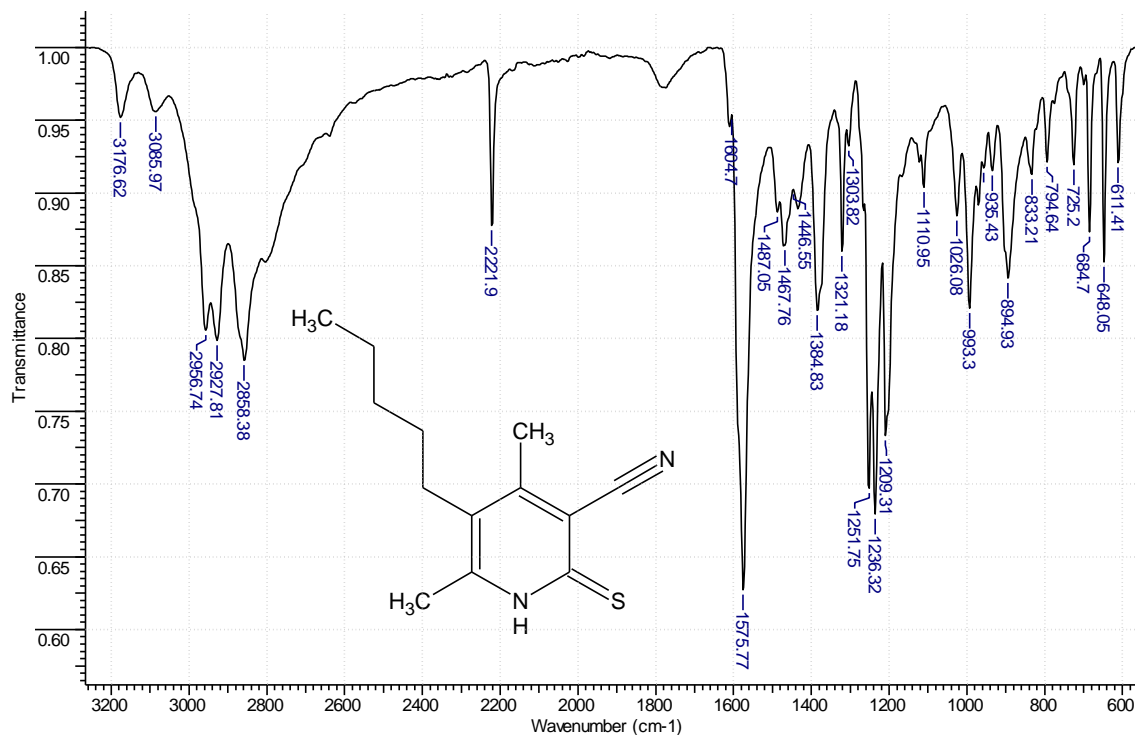


Рисунок Б. 1 – ИК-спектр 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1Н)тиона

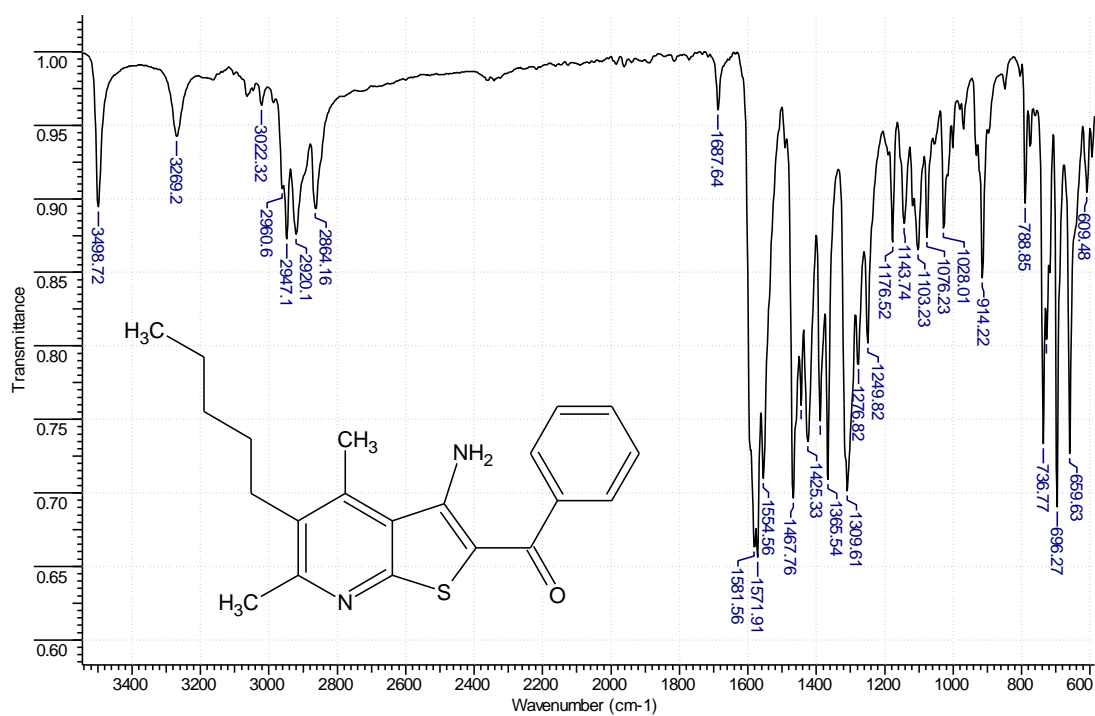


Рисунок Б. 2 – ИК-спектр (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-
b]пиридин-2-ил)(фенил)метанона

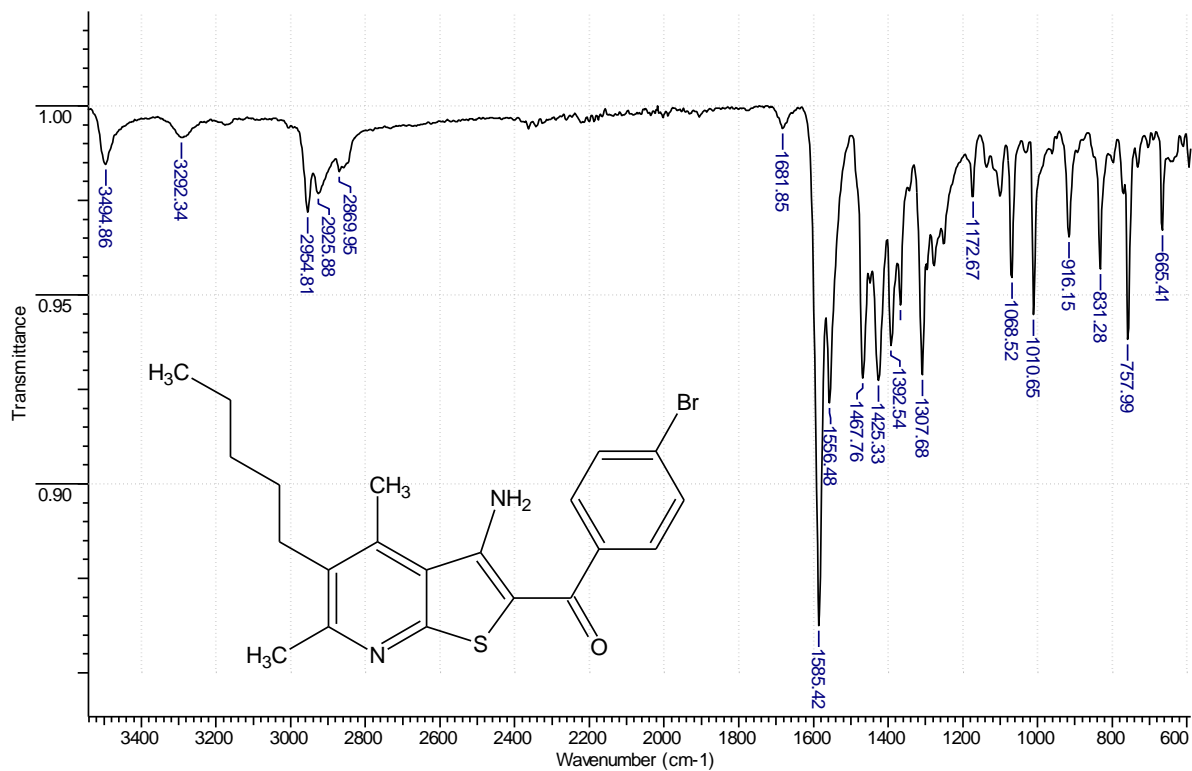


Рисунок Б. 3 – ИК-спектр (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-
b]пиридин-2-ил)(4-бромфенил)метанона

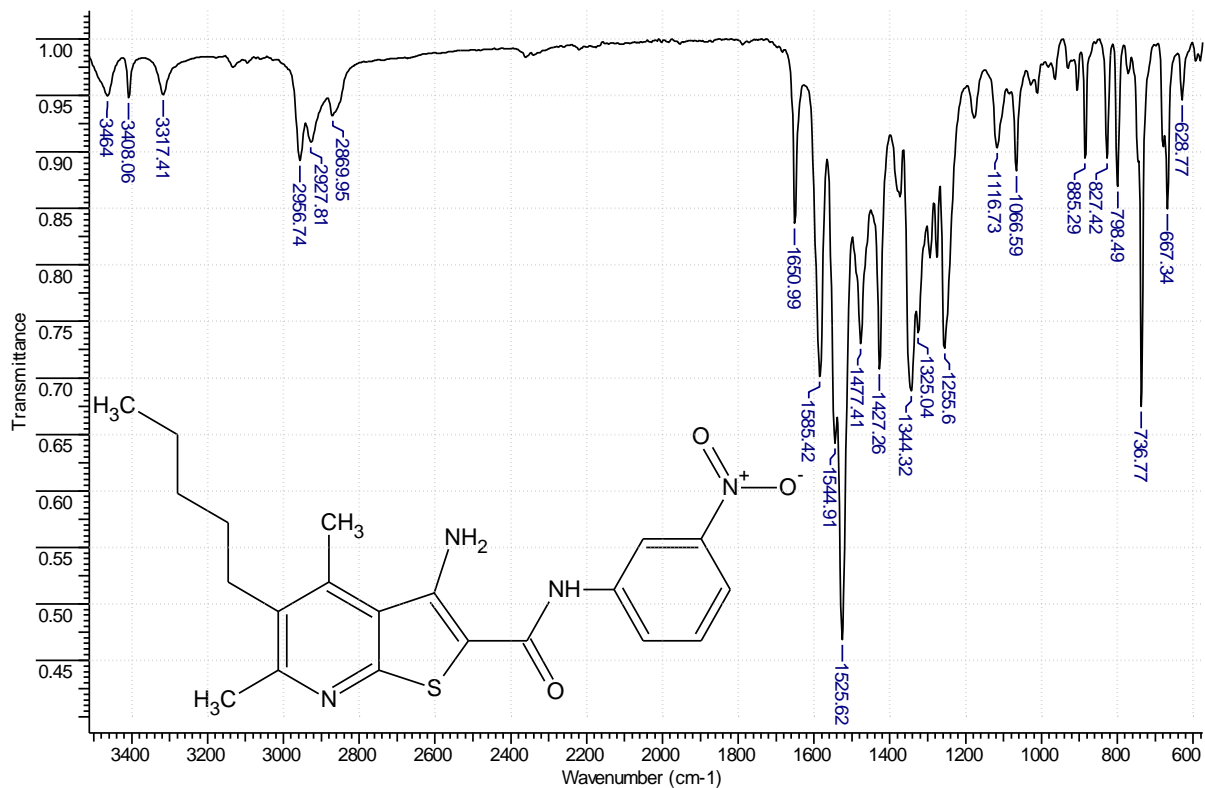


Рисунок Б. 4 – ИК-спектр 3-амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-
пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамиды

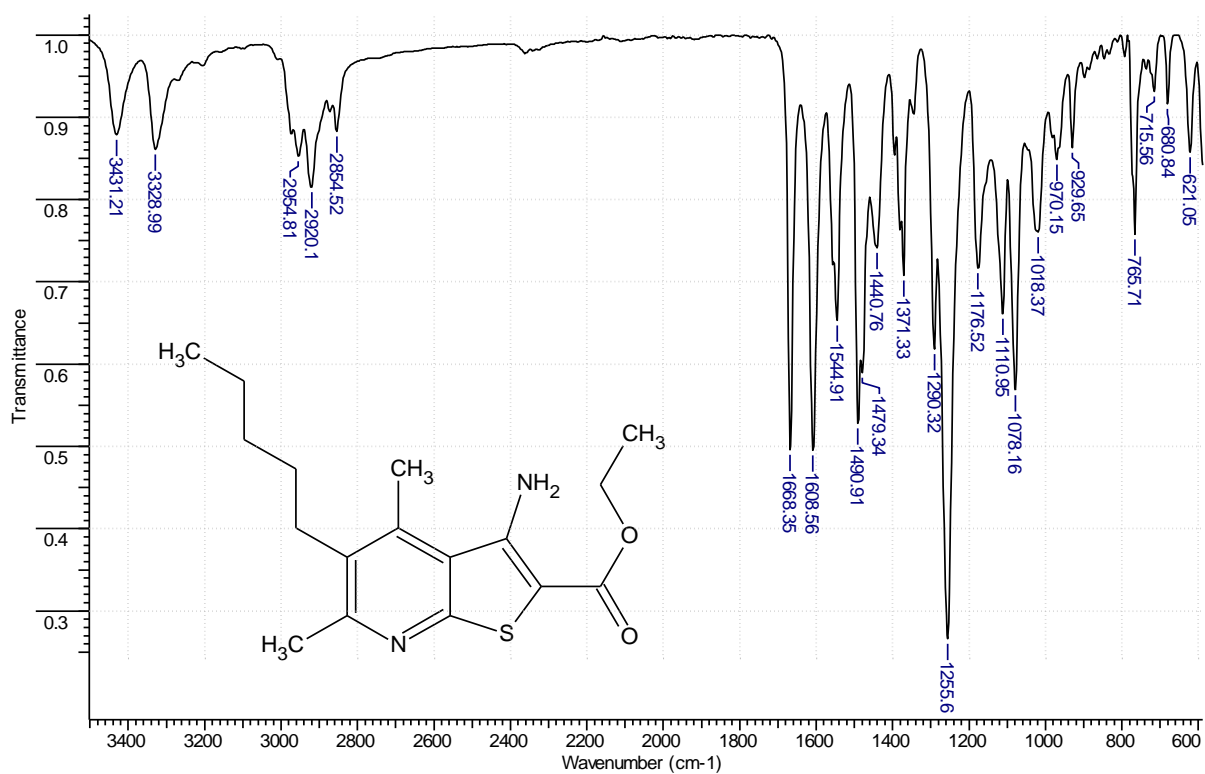


Рисунок Б. 5 – ИК-спектр этил(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-
b]пиридин)-2-карбоксилата

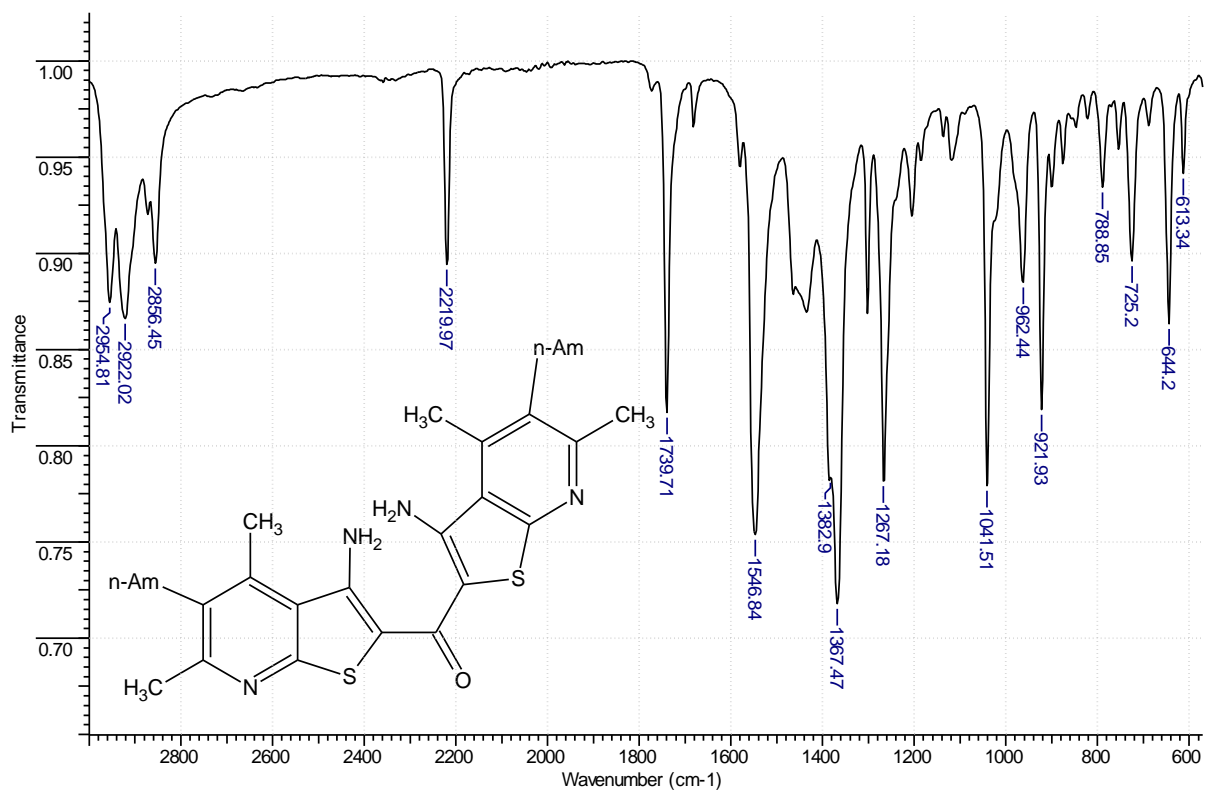


Рисунок Б. 6 – ИК-спектр бис(3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-
b]пиридин-2-ил)метанона

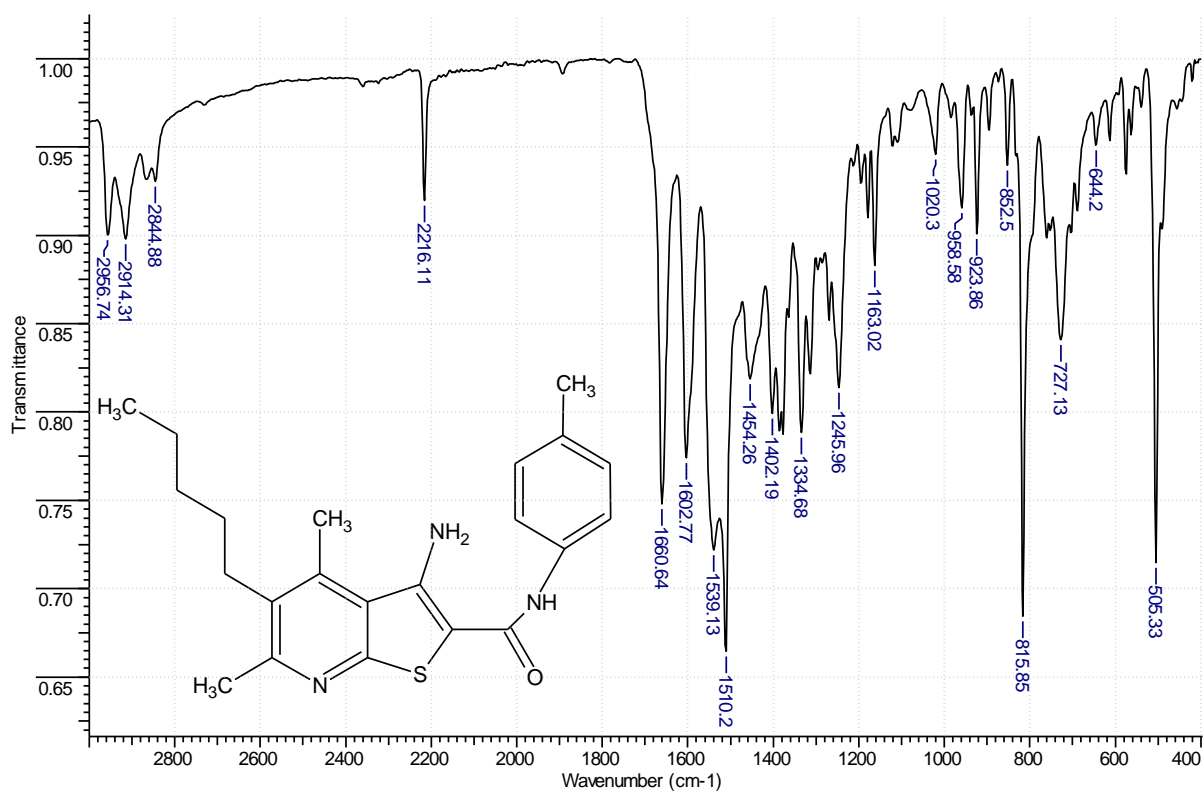


Рисунок Б. 7 – ИК-спектр 3-амино-4,6-диметил-N-(4-метилфенил)-5-пентилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоамида

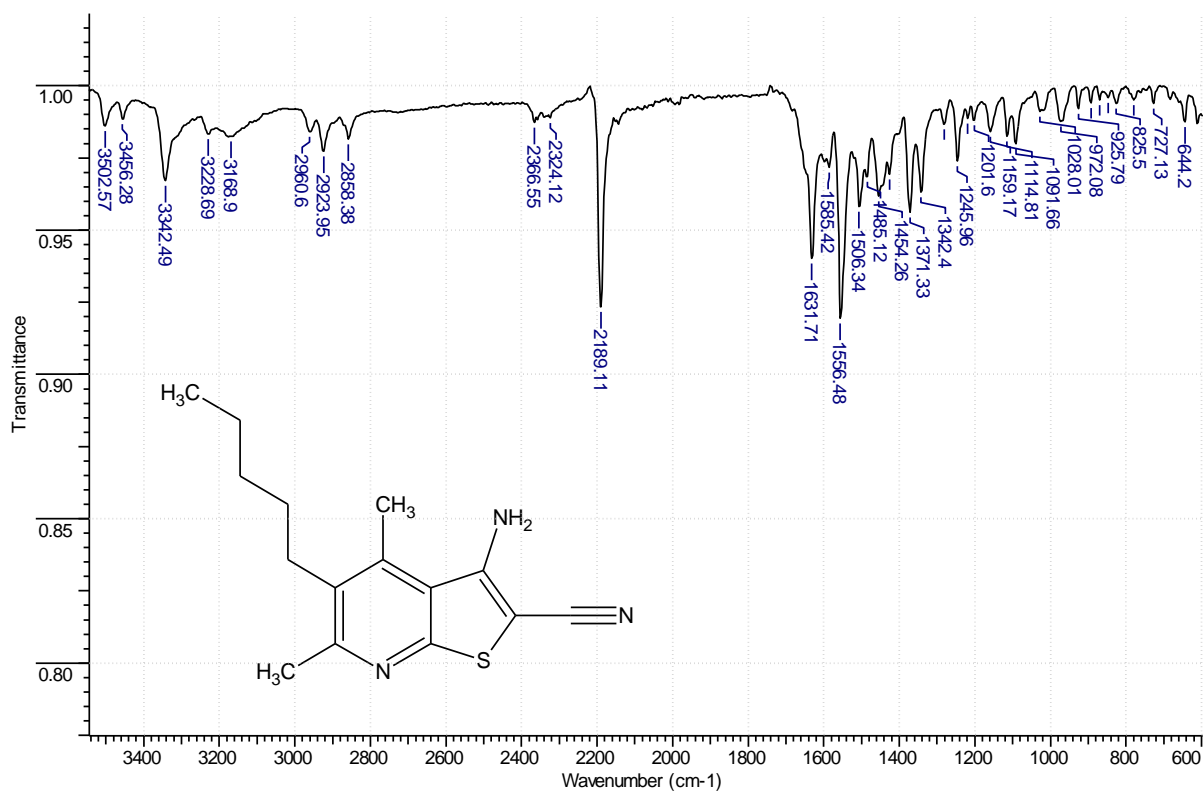


Рисунок Б. 8 – ИК-спектр (3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбонитрила

ПРИЛОЖЕНИЕ В

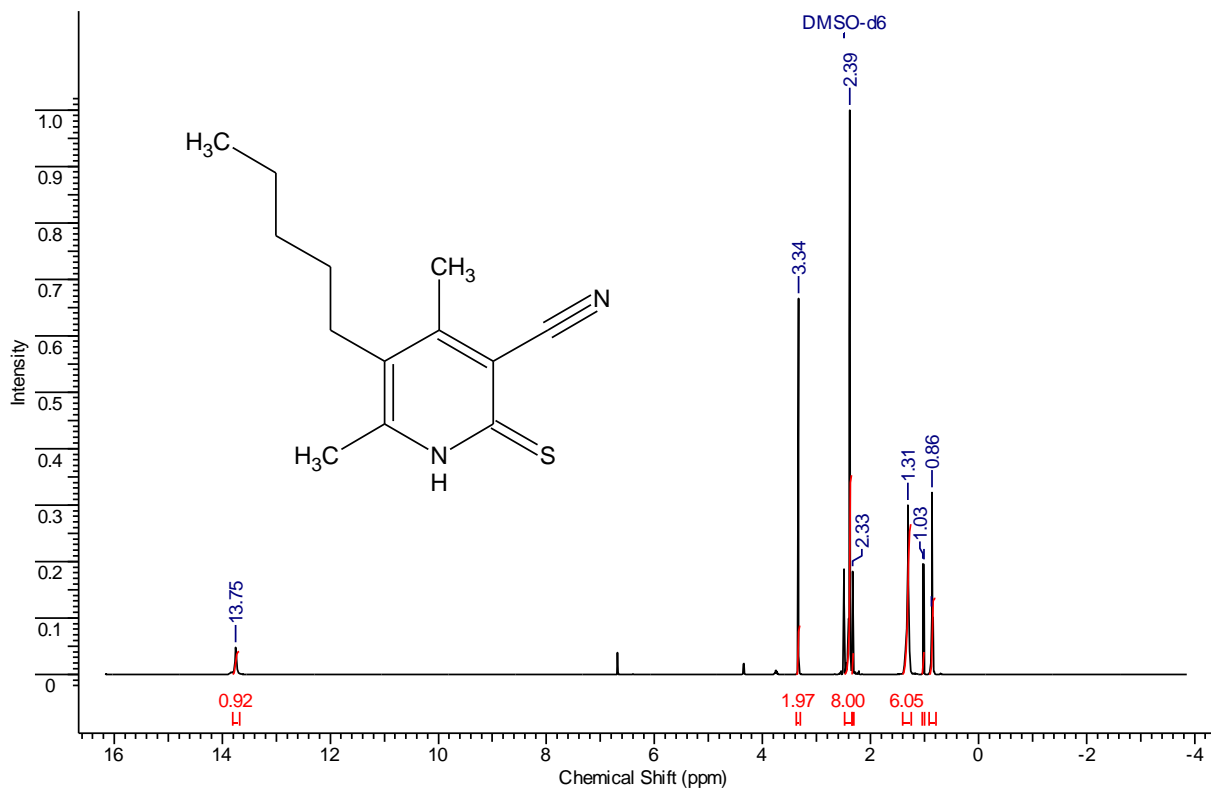


Рисунок В. 1 – ЯМР-спектр 4,6-диметил-5-пентилпиридин-2(1H)тиона

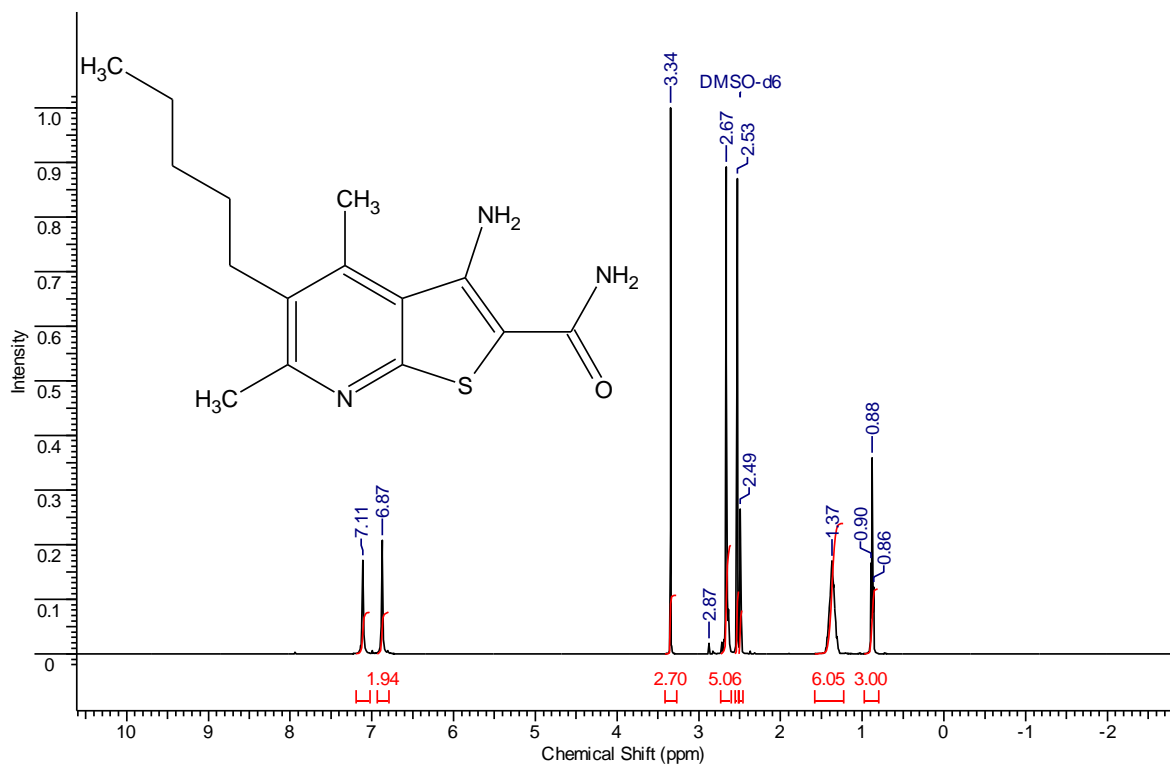
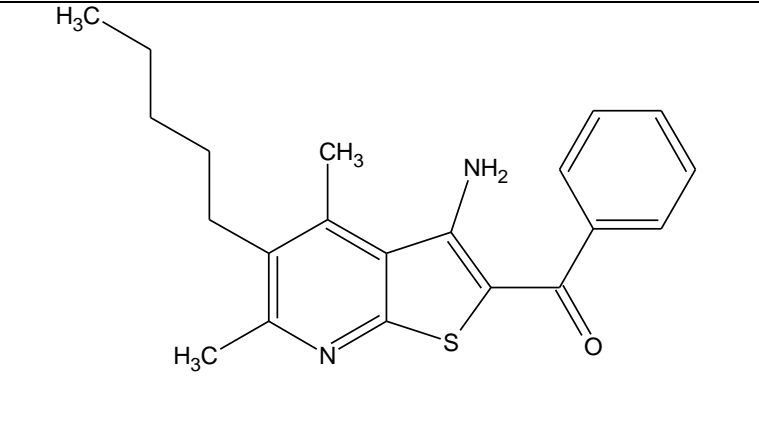
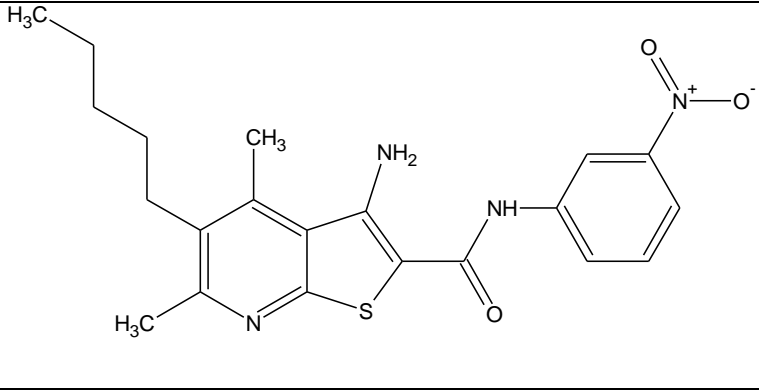
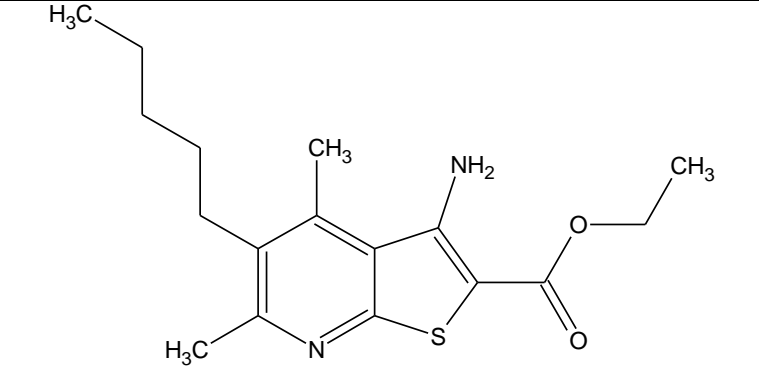
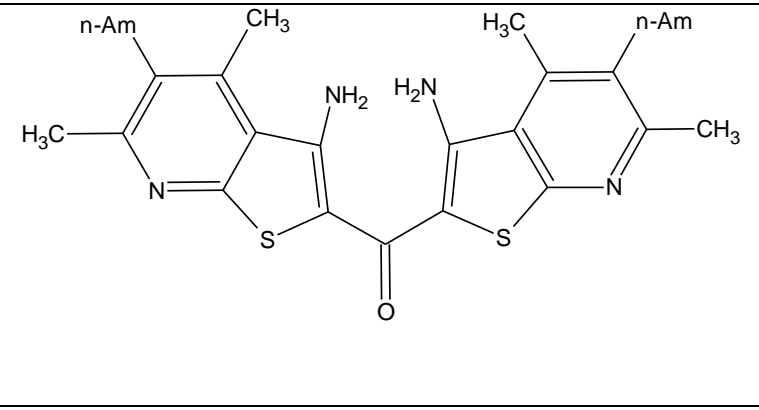


Рисунок В. 2 – ЯМР-спектр 3-амино-4,6-диметил-N-(4-метилфенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксоамида

Таблица В. 1 – Спектральные данные полученных соединений

Соединение	ЯМР ^1H (ацетон d_6)
	<p>7,99 (уш. сп., NH_2) 7,80 (d, $^3J=7,3$ 2H, H-2, H-6 Ph) 7,55-7,50 (м, 3H, Ph) 2,85 (с, 3H, CH_3) 2,80 (м, 2H, CH_2) 2,66 (с, 3H, CH_3) 1,55-1,38 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$) 0,92 (т, 3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ $^3J=7,1$ Гц)</p>
	<p>9,03 (уш. с, 1H, CONH) 8,83 (с, 1H, 2-H Ar) 8,14 (d, 1H, $^3J=8,3$ Гц, 4H Ar) 7,95 (d, 1H, $^3J=8,2$ Гц, 6H Ar) 7,12 (уш. сп., 2H, NH_2) 2,80-2,78 (м, CH_3, CH_2, 5H) 2,62 (с, 3H, CH_3) 1,57-1,39 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$) 0,94 (т, $^3J=6,9$ Гц 3H CH_3)</p>
	<p>6,73 (уш. с, 2H, NH_2) 3,59-3,56 (м, 2H, OCH_2) 2,86-2,75 (м, CH_3, 5H) 2,60 (с, CH_3, 3H) 1,55-1,38 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$) 1,33 (т, 3H, $^3J=7,1$ Гц) 0,93 (т, 3H, $^3J=7,1$ Гц)</p>
	<p>4,40 (с, 4H, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$) 2,68-2,64 (м, 4H, CH_2) 2,63 (с, 6H, 2Me) 2,49 (с, 6H, 2Me) 1,50-1,39 (м, 12H 2$(\text{CH}_2)_3$) 0,92 (т, $^3J=7,1$ Гц, 6H,)</p>