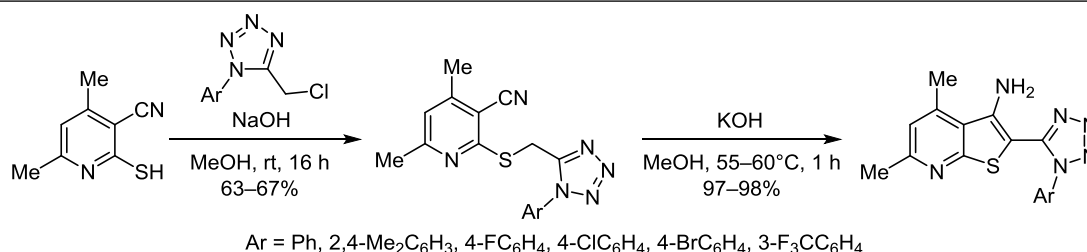


Синтез производных 2-(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридина

Николай Ю. Кольцов^{1*}

¹ Украинский государственный химико-технологический университет,
пр. Гагарина, 8, Днепр 49005, Украина; e-mail: koltsov_NY@rambler.ru

Поступило 20.03.2019
Принято после доработки 3.07.2019



Алкилированием 4,6-диметил-2-сульфанилпиридин-3-карбонитрила 1-арил-5-(хлорметил)-1*H*-тетразолами получены 2-[(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)метил]сульфанил-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрилы, которые легко циклизуются под действием основания с образованием производных 2-(1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридина. Использование на стадии алкилирования избытка основания приводит к непосредственному образованию циклизованных продуктов с высокими выходами.

Ключевые слова: 1-арил-(5-хлорметил)-1*H*-тетразол, 2-[(1*H*-тетразол-5-ил)метил]сульфанил пиридин, 2-(1*H*-тетразол-5-ил)-тиено[2,3-*b*]пиридин, алкилирование, биоизостер, гетероциклизация.

Производные тиено[2,3-*b*]пиридина обладают широким спектром биологической активности и в настоящее время активно изучаются.¹ Среди них, в частности, найдены соединения с антимикробной активностью,² противовирусные препараты,³ противовоспалительные,⁴ антидиабетические⁵ и антигипертензивные⁶ средства. Кроме того, в ряду производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты обнаружены ингибиторы тирозинкиназы *c-Src*, являющиеся перспективными противоопухолевыми препаратами.⁷ В связи с этим интерес могут представлять производные 2-(1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амина (рис. 1), поскольку известно, что 5-замещенные и 1,5-дизамещенные тетразолы являются метаболически устойчивыми биоизостерами карбоновых кислот и карбоксамидов.⁸

Ранее синтез 2-(1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амина с *N*-незамещенным тетразольным циклом (R² = H) осуществлен взаимодействием соответствующего 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбонитрила с

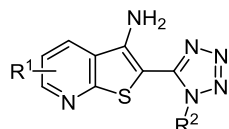
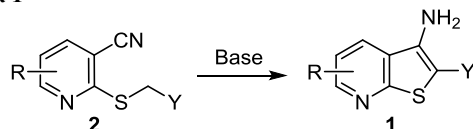


Рисунок 1. 2-(1*H*-Тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амины.

азидом натрия в присутствии NH₄Cl.⁹ Представляло интерес изучить возможность использования других подходов для синтеза производных 2-(1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амина с 1-замещенным тетразольным циклом. Поскольку одним из наиболее удобных методов синтеза производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина **1** является катализируемая основанием циклизация 2-(метилсульфанил)пиридин-3-карбонитрилов **2**, содержащих активную метиленовую группу у атома серы¹⁰ (схема 1), представляло интерес изучить возможность использования этого метода для синтеза 2-(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-аминов.

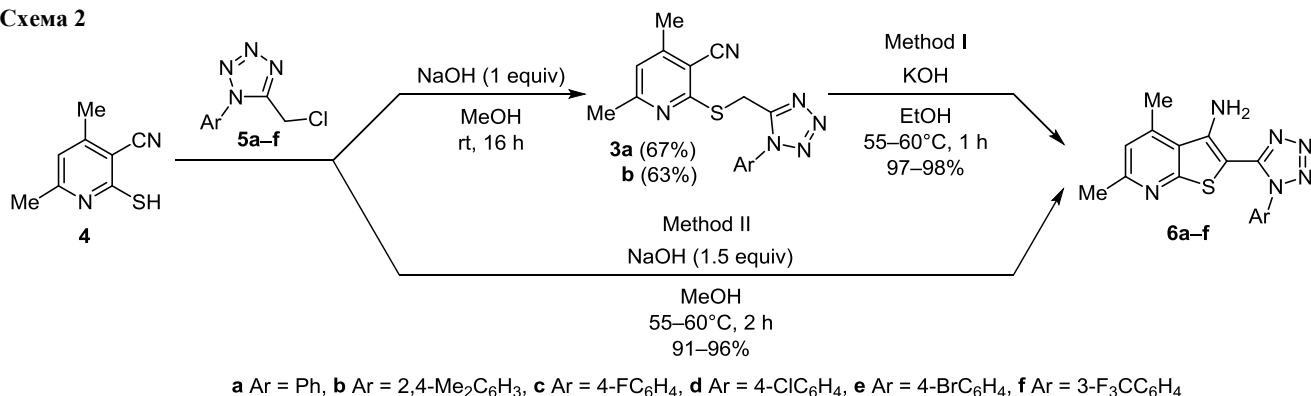
Схема 1



Y = 4-O₂NC₆H₄, CN, C(O)Ar, C(O)NH₂, CO₂Alk, CH=CHCO₂Et

В настоящей работе показано, что 2-[(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)метил]сульфанил-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрилы **3a,b**, доступные алкилированием 4,6-диметил-2-сульфанилпиридин-3-карбонитрила (**4**) 1-арил-5-(хлорметил)-1*H*-тетразолами **5a,b**, легко цикли-

Схема 2



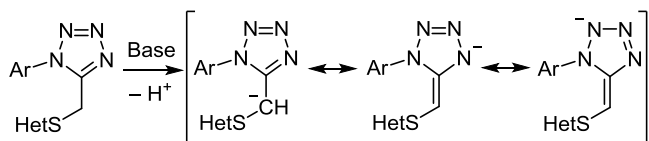
зуются в производные тиено[2,3-*b*]пиридина **6a,b** под действием сильного основания: при добавлении раствора KOH в EtOH к растворам сульфидов **3a,b** в горячем EtOH тотчас образуются кристаллические осадки продуктов циклизации **6a,b**.

В случае использования на стадии алкилирования избытка основания тиено[2,3-*b*]пиридины **6a-f** могут быть получены с высокими выходами, минуя стадию выделения сульфидов **3a-f** (схема 2). Зачастую соединения **3a-f** трудно получить с высокой чистотой из-за образования смесей циклизованного и нециклизованного продуктов даже при использовании эквивалентного количества основания.

Строение синтезированных соединений **6a-f** и **3a,b** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии и элементного анализа. Продукты циклизации **6a-f**, в отличие от сульфидов **3a,b**, обладают значительно более высокой температурой плавления, меньшей растворимостью в органических растворителях и флуоресцируют в УФ свете. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a,b** наблюдается характерный синглет протонов SCH₂ при 4.83 и 4.87 м. д. соответственно, а в спектрах ЯМР ¹H продуктов **6a-f** – уширенный синглет протонов NH₂ в диапазоне 6.89–7.00 м. д. Сравнение масс-спектров изомерных соединений **3b** и **6b** обнаруживает значительно большую интенсивность пика молекулярного иона для циклизованного продукта **6b**.

Механизм гетероциклизации сульфидов **2** включает генерацию α-карбаниона с последующей его атакой на атом углерода нитрильной группы.¹¹ При этом легкость внутримолекулярной циклизации соединений **3a-f** может быть объяснена резонансной стабилизацией промежуточно образующегося карбаниона (схема 3).

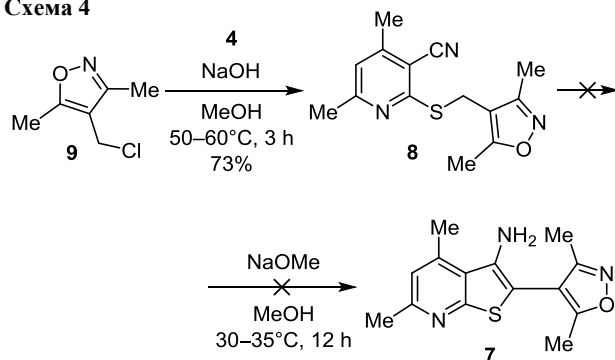
Схема 3



В связи с этим интересно отметить, что попытка распространить данный подход на синтез производного 2-(1,2-оксазол-4-ил)тиено[2,3-*b*]пиридина **7** циклизацией сульфида **8**, полученного из 3,5-диметил-4-(хлорметил)-1,2-оксазола (**9**), оказалась неудачной: пере-

мешивание раствора соединения **8** в MeOH в присутствии NaOMe в течение 12 ч при 30–35 °С не обнаруживало признаков реакции (схема 4). Устойчивость сульфида **8** к действию основания может быть объяснена невозможностью резонансной стабилизации соответствующего карбаниона.

Схема 4



Таким образом, предложен доступный метод синтеза производных 2-(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридина, которые могут представлять интерес в качестве потенциальных канцеролитических препаратов. Продемонстрирована и объяснена легкость внутримолекулярной циклизации 2-[[1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)метил]сульфанил}-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрилов в соответствующие тиено[2,3-*b*]пиридины под действием оснований. Благодаря наличию первичной аминогруппы, полученные производные тиено[2,3-*b*]пиридина могут быть использованы для их дальнейшей функционализации при поиске новых биологически активных соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометрах Varian VNMRs 400 (400 МГц, соединения **6a,c-e**) и Bruker DRX 500 (500 МГц, соединения **5a-f**, **3a,b**, **6b,f**, **8**) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ¹³C записаны на спектрометре Varian VNMRs 400 (101 МГц) в CDCl₃ (соединение **8**) или ДМСО-*d*₆ с добавкой 5% CCl₄ (соединения **3a,b** и **6a-f**). Масс-спектры зарегистрированы на приборе Finnigan MAT INCOS 50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Температуры

плавления определены на приборе ПАО "Химлабор-прибор" ПТП-М.

4,6-Диметил-2-сульфанилпиридин-3-карбонитрил (**4**)¹² и 3,5-диметил-4-(хлорметил)-1,2-оксазол (**9**)¹³ синтезированы по литературным методикам. 1-Арил-5-(хлорметил)-1*H*-тетразолы **5a–f** получены по усовершенствованному методу Харвилла.¹⁴

Синтез 1-арил-5-(хлорметил)-1*H*-тетразолов 5a–f (общая методика). К суспензии 0.15 моль ариламида хлоруксусной кислоты в 150 мл PhH добавляют 35.0 г (0.17 моль) мелкоизмельченного PCl₅. Реакционную смесь перемешивают в условиях защиты от влаги воздуха до прекращения выделения HCl, постепенно повышая температуру до 50–60 °С. Затем смесь охлаждают до 5–10 °С и порциями при перемешивании добавляют раствор 0.25–0.30 моль HN₃ в 150 мл PhH.¹⁵ Реакционную смесь медленно при перемешивании нагревают до температуры кипения, поддерживая умеренное выделение HCl, затем кипятят в течение 1 ч в колбе с обратным холодильником, охлаждают и выливают в 250–300 мл H₂O со льдом. После таяния льда, образовавшуюся двухфазную систему кипятят в течение 30 мин в колбе с обратным холодильником при энергичном перемешивании для завершения разложения POCl₃. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры органический слой отделяют и промывают H₂O (2 × 100 мл). Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из CCl₄. Соединение **5b** получают в виде масла, которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

1-Фенил-5-(хлорметил)-1*H*-тетразол (5a). Выход 27.8 г (95%), бесцветные компактные кристаллы, т. пл. 75–76 °С (т. пл. 76–77 °С¹⁴). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.00 (2H, с, CH₂); 7.63–7.71 (5H, м, H Ph).

1-(2,4-Диметилфенил)-5-(хлорметил)-1*H*-тетразол (5b). Выход 29.4 г (88%), желтоватое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.04 (3H, с, CH₃); 2.33 (3H, с, CH₃); 5.14 (2H, с, CH₂); 7.15 (1H, д, *J* = 8.3, H-5); 7.19 (1H, с, H-3); 7.48 (1H, д, *J* = 8.3, H-6).

1-(4-Фторфенил)-5-(хлорметил)-1*H*-тетразол (5c). Выход 25.5 г (80%), бесцветные иглы, т. пл. 68–70 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.12 (2H, с, CH₂); 7.55 (2H, т, *J* = 8.5, H-3,5); 7.81 (2H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 4.3, H-2,6).

5-(Хлорметил)-1-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразол (5d). Выход 27.8 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 70–71 °С (т. пл. 71–73 °С¹⁶). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.15 (2H, с, CH₂); 7.78 (4H, с, H Ar).

1-(4-Бромфенил)-5-(хлорметил)-1*H*-тетразол (5e). Выход 33.6 г (82%), сероватые компактные кристаллы, т. пл. 72–74 °С (т. пл. 73–75 °С¹⁶). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.15 (2H, с, CH₂); 7.71 (2H, д, *J* = 9.0, H-2,6); 7.91 (2H, д, *J* = 9.0, H-3,5).

1-[3-(Трифторметил)фенил]-5-(хлорметил)-1*H*-тетразол (5f). Выход 33.9 г (86%), бесцветные иглы, т. пл. 82–84 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.19 (2H, с, CH₂); 7.95 (1H, т, *J* = 8.6, H-5); 8.09 (2H, д, *J* = 8.6, H-4,6); 8.21 (1H, с, H-2).

Синтез 2-{{(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)метил}-сульфанил}пиридин-3-карбонитрилов 3a,b (общая методика). К раствору 0.40 г (10 ммоль) NaOH и 1.64 г (10 ммоль) соединения **4** в 15 мл MeOH при перемешивании добавляют раствор 10 ммоль 1-арил-5-(хлорметил)-1*H*-тетразола **5a,b** в 10 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выдерживают при комнатной температуре без перемешивания в течение 14 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, последовательно промывают 10 мл MeOH и 20 мл H₂O и сушат на воздухе. После этого продукт кипятят 1–2 мин с 40 мл PhH. Нерастворимый побочный продукт отфильтровывают, фильтрат разбавляют равным объемом гексана. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 16 мл смеси PhH–гексан, 1:1 и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из EtOH.

4,6-Диметил-2-{{(1-фенил-1*H*-тетразол-5-ил)метил}-сульфанил}пиридин-3-карбонитрил (3a). Выход 2.16 г (67%), бежевые кристаллы, т. пл. 144–146 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.31 (3H, с, CH₃); 2.42 (3H, с, CH₃); 4.83 (2H, с, CH₂); 6.97 (1H, с, H-5); 7.57–7.70 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.6; 21.8; 24.1; 103.9; 114.5; 120.9; 125.0; 129.8; 130.4; 133.3; 152.6; 153.1; 158.1; 161.2. Найдено, %: С 59.69; Н 4.46; N 26.01; S 9.99. C₁₆H₁₄N₆S. Вычислено, %: С 59.61; Н 4.38; N 26.07; S 9.94.

4,6-Диметил-2-{{[1-(2,4-диметилфенил)-1*H*-тетразол-5-ил]метил}сульфанил}пиридин-3-карбонитрил (3b). Выход 2.20 г (63%), бежевый порошок, т. пл. 140–142 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.92 (3H, с, CH₃); 2.29 (3H, с, CH₃); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 4.87 (2H, с, CH₂); 7.10 (1H, с, H-5); 7.10 (1H, д, *J* = 7.9, H-5'); 7.17 (1H, с, H-3'); 7.34 (1H, д, *J* = 7.9, H-6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 16.8; 19.5; 20.6; 20.7; 24.0; 104.1; 114.5; 121.0; 126.7; 127.4; 129.4; 131.5; 134.4; 140.9; 152.6; 154.0; 157.3; 161.2. Масс-спектр, *m/z* (*J*_{отн.}, %): 350 [M]⁺ (9), 307 [M–N₂–CH₃]⁺ (11), 289 (17), 262 (10), 177 (100), 164 (25), 159 (56). Найдено, %: С 61.80; Н 5.20; N 23.88; S 9.12. C₁₈H₁₈N₆S. Вычислено, %: С 61.69; Н 5.18; N 23.98; S 9.15.

Синтез 2-(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]-пиридин-3-аминов 6a–f (общая методика). Метод I. В 15 мл 95% EtOH при нагревании растворяют 1.6 ммоль сульфида **3a,b**. При перемешивании добавляют 2–3 мл 5% раствора KOH в EtOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 55–60 °С. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывают, промывают 5 мл EtOH и 10 мл H₂O и сушат в сушильном шкафу при 100 °С. Аналитически чистый образец получают перекристаллизацией из большого объема EtOH.

Метод II. К раствору 0.60 г (15 ммоль) NaOH и 1.64 г (10 ммоль) соединения **4** в 15 мл MeOH при перемешивании добавляют раствор 10 ммоль 1-арил-5-(хлорметил)-1*H*-тетразола **5a–f** в 10 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем в течение 2 ч при 55–60 °С. После

охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывают, промывают 10 мл MeOH и 20 мл H₂O и сушат в сушильном шкафу при 100 °С. Аналитически чистый образец получают перекристаллизацией из большого объема EtOH.

4,6-Диметил-2-(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин (6a). Выход 0.51 г (98%, метод I), 2.92 г (91%, метод II), бежевый порошок, т. пл. 251–252 °С (с разл., метод I), 249–251 °С (с разл., метод II). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.42 (3H, с, CH₃); 2.75 (3H, с, CH₃); 6.95 (2H, уш. с, NH₂); 7.03 (1H, с, H-5); 7.65–7.82 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.8; 23.7; 86.2; 121.4; 121.9; 128.1; 129.6; 131.7; 133.1; 144.3; 146.1; 151.3; 158.4; 159.9. Найдено, %: С 59.55; Н 4.37; N 26.11; S 9.93. C₁₆H₁₄N₆S. Вычислено, %: С 59.61; Н 4.38; N 26.07; S 9.94.

4,6-Диметил-2-[1-(2,4-диметилфенил)-1H-тетразол-5-ил]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин (6b). Выход 0.54 г (97%, метод I), 3.22 г (92%, метод II), светло-бежевый порошок, т. пл. 249–251 °С (с разл., метод I), 247–250 °С (с разл., метод II). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.88 (3H, с, CH₃); 2.44 (3H, с, CH₃); 2.48 (3H, с, CH₃); 2.77 (3H, с, CH₃); 7.00 (2H, уш. с, NH₂); 7.07 (1H, с, H-5); 7.33 (1H, д, *J* = 7.9, H-5'); 7.40 (1H, с, H-3'); 7.48 (1H, д, *J* = 7.9, H-6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 16.6; 19.8; 21.0; 23.7; 85.9; 121.5; 121.9; 127.9; 128.6; 129.6; 131.7; 136.0; 142.1; 144.4; 146.1; 151.5; 158.4; 160.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 350 [M]⁺ (48), 322 [M–N₂]⁺ (14), 217 (28), 203 (41), 178 (31), 164 (60), 145 (84), 131 (100). Найдено, %: С 61.77; Н 5.24; N 23.89; S 9.14. C₁₈H₁₈N₆S. Вычислено, %: С 61.69; Н 5.18; N 23.98; S 9.15.

4,6-Диметил-2-[1-(4-фторфенил)-1H-тетразол-5-ил]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин (6c). Выход 3.09 г (91%, метод II), бежевый порошок, т. пл. 237–239 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.43 (3H, с, CH₃); 2.76 (3H, с, CH₃); 6.95 (2H, уш. с, NH₂); 7.05 (1H, с, H-5); 7.55 (2H, т, *J* = 8.3, H-3',5'); 7.82 (2H, д, *J* = 8.3, *J* = 4.3, H-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 19.8; 23.7; 86.1; 116.7 (д, ²*J*_{CF} = 24.3); 121.4; 122.0; 129.4; 130.8 (д, ³*J*_{CF} = 8.7); 144.3; 146.1; 151.5; 158.4; 159.9; 163.7 (д, ¹*J*_{CF} = 249.7). Найдено, %: С 56.55; Н 3.83; N 24.60; S 9.35. C₁₆H₁₃FN₆S. Вычислено, %: С 56.46; Н 3.85; N 24.69; S 9.42.

4,6-Диметил-2-[1-(4-хлорфенил)-1H-тетразол-5-ил]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин (6d). Выход 3.36 г (94%, метод II), светло-бежевый порошок, т. пл. 238–239 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.43 (3H, с, CH₃); 2.75 (3H, с, CH₃); 6.94 (2H, уш. с, NH₂); 7.04 (1H, с, H-5); 7.78 (4H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.9; 23.7; 86.0; 121.4; 122.1; 129.8; 130.2; 132.1; 136.6; 144.5; 146.2; 151.4; 158.6; 159.9. Найдено, %: С 53.77; Н 3.51; N 23.39; S 9.03. C₁₆H₁₃ClN₆S. Вычислено, %: С 53.86; Н 3.67; N 23.55; S 8.98.

2-[1-(4-Бромфенил)-1H-тетразол-5-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин (6e). Выход 3.85 г (96%, метод II), розовато-бежевый порошок, т. пл. 253–255 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.47 (3H, с, CH₃); 2.79 (3H, с, CH₃); 6.89 (2H, уш. с, NH₂); 6.97 (1H, с, H-5); 7.60 (2H, д, *J* = 7.9, H-2',6'); 7.85 (2H, д, *J* = 7.9,

H-3',5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.9; 23.7; 85.9; 121.4; 122.0; 125.2; 130.2; 132.4; 132.7; 144.4; 146.2; 151.3; 158.5; 159.9. Найдено, %: С 47.99; Н 3.41; N 20.88; S 8.05. C₁₆H₁₃BrN₆S. Вычислено, %: С 47.89; Н 3.27; N 20.94; S 7.99.

4,6-Диметил-2-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-тетразол-5-ил}тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин (6f). Выход 3.67 г (94%, метод II), светло-бежевый порошок, т. пл. 254–256 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, CH₃); 2.78 (3H, с, CH₃); 7.00 (2H, уш. с, NH₂); 7.08 (1H, с, H-5); 7.95 (1H, т, *J* = 7.9, H-5'); 8.10 (1H, д, *J* = 7.9, H-4'); 8.18 (1H, д, *J* = 7.9, H-6'); 8.33 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 19.8; 23.6; 85.7; 121.4; 122.0; 123.3 (к, ¹*J*_{CF} = 272.3); 125.4 (к, ³*J*_{CF} = 4.3); 128.3 (к, ³*J*_{CF} = 4.3); 130.3 (к, ²*J*_{CF} = 32.9); 131.0; 132.3; 133.9; 144.4; 146.3; 151.4; 158.5; 159.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 390 [M]⁺ (68), 362 [M–N₂]⁺ (66), 341 (10), 231 (55), 203 (34), 190 (54), 172 (28), 164 (89), 145 (100). Найдено, %: С 52.12; Н 3.30; N 21.35; S 8.22. C₁₇H₁₃F₃N₆S. Вычислено, %: С 52.30; Н 3.36; N 21.53; S 8.21.

4,6-Диметил-2-{[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-метил]сульфанил}пиридин-3-карбонитрил (8). К раствору 0.44 г (11 ммоль) NaOH и 1.64 г (10 ммоль) соединения **4** в 15 мл MeOH при перемешивании добавляют раствор 1.46 г (10 ммоль) 3,5-диметил-4-(хлорметил)-1,2-оксазола (**9**) в 6 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50–60 °С, затем добавляют 7 мл H₂O и выдерживают в течение 12 ч при 5–10 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл смеси MeOH–H₂O, 3:1 и кристаллизуют из такой же смеси. Выход 1.98 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 90–92 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.23 (3H, с, CH₃); 2.39 (3H, с, CH₃); 2.42 (3H, с, CH₃); 2.53 (3H, с, CH₃); 4.33 (2H, с, CH₂); 7.14 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.4; 11.5; 20.2; 22.3; 24.8; 105.2; 109.9; 115.0; 120.5; 152.2; 159.7; 161.0; 161.4; 166.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 273 [M]⁺ (16), 164 (78), 142 (13), 110 (44), 68 (100). Найдено, %: С 61.58; Н 5.61; N 15.26; S 11.69. C₁₄H₁₅N₃OS. Вычислено, %: С 61.52; Н 5.53; N 15.37; S 11.73.

Список литературы

- (a) Литвинов, В. П.; Доценко, В. В.; Кривоколыско, С. Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*; Беленький, Л. И., Ред.; Наука: Москва, 2006, с. 5. (b) Salem, M. E.; Darweesh, A. F.; Elwahy, A. H. M. *J. Sulfur Chem.* **2018**, *39*, 525. (c) Dyachenko, I. V.; Dyachenko, V. D.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1435. [*Журн. орган. химии* **2018**, *54*, 1423.]
- (a) Rolim Bernardino, A. M.; da Silva Pinheiro, L. C.; Rodrigues, C. R.; Loureiro, N. I.; Castro, H. C.; Lanfredi-Rangel, A.; Sabatini-Lopes, J.; Borges, J. C.; Carvalho, J. M.; Romeiro, G. A.; Ferreira, V. F.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Vannier-Santos, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5765. (b) Al-Trawneh, S. A.; El-Abadelah, M. M.; Zahra, J. A.; Al-Taweel, S. A.; Zani, F.; Incerti, M.; Cavazzoni, A.; Vicini, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2541.
- Chaubey, A.; Pandeya, S. N. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2011**, *4*, 5.

4. (a) Madhusudana, K.; Shireesha, B.; Modi Naidu, V. G.; Ramakrishna, S.; Narsaiah, B.; Rao, A. R.; Diwan, P. V. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, 678, 48. (b) Liu, H.; Li, Y.; Wang, X.-Y.; Wang, B.; He, H.-Y.; Liu, J.-Y.; Xiang, M.-L.; He, J.; Wu, X.-H.; Yang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2349.
5. (a) Bahekar, R. H.; Jain, M. R.; Goel, A.; Patel, D. N.; Prajapati, V. M.; Gupta, A. A.; Javad, P. A.; Patel, P. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3248. (b) Kamata, M.; Yamashita, T.; Kina, A.; Funata, M.; Mizukami, A.; Sasaki, M.; Tani, A.; Funami, M.; Amano, N.; Fukatsu, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3643.
6. Adachi, I.; Yamamori, T.; Hiramatsu, Y.; Sakai, K.; Mihara, S.; Kawakami, M.; Masui, M.; Uno, O.; Ueda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 4389.
7. Pevet, I.; Brulé, C.; Tizot, A.; Gohier, A.; Cruzalegui, F.; Boutin, J. A.; Goldstein, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 2517.
8. Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3379.
9. Abdel-Rahman, A. E.; Bakhite, E. A.; Mohamed, O. S.; Thabet, E. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 89.
10. (a) Gewald, K.; Hentschel, M.; Illgen, U. *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 1030. (b) Ivanov, V. L.; Artemov, V. A.; Shestopalov, A. M.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34, 237. [*Химия гетероцикл. соединений* **1998**, 263.] (c) Sherman, A. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Ramsden, C. A.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: New York, 2008, vol. 10, p. 263.
11. Бабичев, Ф. С.; Шаранин, Ю. А.; Промоненков, В. К.; Литвинов, В. П.; Воловенко, Ю. М. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С–Н-, О–Н- и S–Н-групп*; Бабичев, Ф. С., Ред.; Наукова думка: Киев, 1985, с. 33.
12. Narushyavichus, E. V.; Garalene, V. N.; Krauze, A. A.; Dubur, G. Ya. *Pharm. Chem. J.* **1989**, 23, 983. [*Хим.-фарм. журн.* **1989**, 23, 1459.]
13. Кочетков, Н. К.; Хомутова, Е. Д.; Базилевский, М. В. *Журн. орган. химии* **1958**, 28, 2736.
14. Harvill, E. K.; Herbst, R. M.; Schreiner, E. G. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1597.
15. Физер, Л.; Физер, М. *Реагенты для органического синтеза*; Кнунянц, И. Л.; Костяновский, Р. Г., Ред.; Мир: Москва, 1970, т. 1, с. 25.
16. Cosgrove, C. E.; La Forge, R. A. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 197.