

Синтез новых 6-метил-4-сульфанилфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-онов

Елена А. Кайгородова^{1*}, Наталья М. Ганцгорн²,
Леонид Д. Коношкин³, Геннадий Д. Крапивин⁴

¹ Кубанский государственный аграрный университет им. И. Т. Трубилина,
ул. Калинина, 13, Краснодар 350044, Россия; e-mail: e_kaigorodova@mail.ru

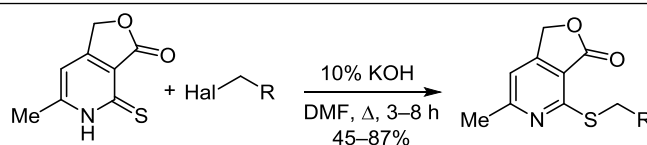
² Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: natalie.gantsgorn@mail.ru

³ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119992, Россия; e-mail: leonidk@chemical-block.com

⁴ Кубанский государственный технологический университет,
ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия; e-mail: krapivngd@mail.ru

Поступило 14.06.2019

Принято 22.07.2019



Hal = Cl, Br, I; R = CN, CO₂H, CO₂Alk, CONH₂, CONHAr, COAr

Алкилирование 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-она в щелочной среде протекает региоселективно по атому серы с образованием сульфанилпроизводных.

Ключевые слова: 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он, 6-метил-4-сульфанилфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-оны, алкилирование.

Интерес к синтетическим серо(кислород)содержащим пиридинам обусловлен широким спектром их биологической и фармакологической активности.¹⁻⁴ Источником для получения таких систем могут служить бициклические структуры, содержащие пиридиновый и фурановый циклы^{1,4} (рис. 1).

Например, 6-метилфуоро[3,4-с]пиридин-3,4(1H,5H)-дион **1** является предшественником пиридоксина⁵ (витамина В₆) **2** и обладает структурной близостью к природному алкалоиду церпегину⁶ **3**. На основе соединения **1** получены разнообразные производные пиридина. Так, подробно изучены реакции электрофильного замещения,⁷ окисления, конденсации по группе CH₂ лактонного цикла с образованием 1-[1-(арил,гетарил)-метилен]-6-метил-1,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,4-с]пиридин-3,4-дионов,⁷ а также реакции раскрытия лактонного цикла как тетрагидрофуоропиридин-3,4-диона,⁷ так и продуктов его конденсации с альдегидами под действием азотсодержащих нуклеофилов (аминов и гидразинов) и последующей гетероциклизации некоторых полученных амидов и гидразидов соответственно в бициклические лактамы и пиридазины.⁷

Серосодержащий аналог соединения **1** – 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (**4**) – получен из соединения **1** двустадийным синтезом, включающим последовательные реакции: 1) хлорирование диоксофуоропиридина **1** с помощью PCl₅ в среде POCl₃⁸ и 2) взаимодействие с тиомочевинной в *i*-PrOH (нуклеофильное замещение атома хлора на атом серы в 6-метил-4-хлорфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-оне **5**, обра-

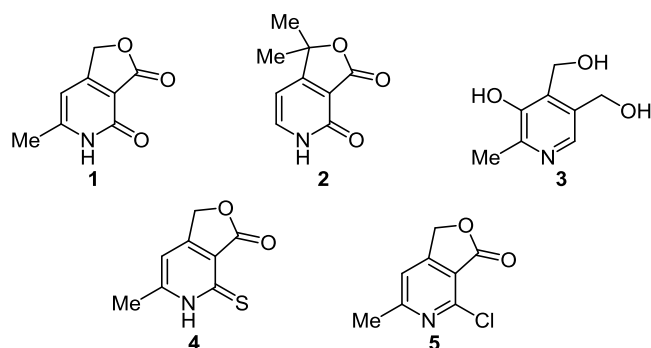


Рисунок 1. Бициклы **1**, **2**, **4**, **5**, содержащие пиридиновый и фурановый циклы, и природный алкалоид церпегин **3**.

зующемся в первой реакции).⁹ Химические свойства соединения **4** менее изучены. Известны реакции конденсации с ароматическими и гетероароматическими альдегидами по метиленовой группе лактонного цикла,^{7,10} позволившие получить ряд 1-[1-(арил,гетарил)-метилен]-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-*c*]-пиридин-3(1*H*)-онов. Последние превращены взаимодействием с алифатическими аминами и гидразинами в амиды и гидразиды.^{7,11} Гетероциклизацией гидразидов в кислой среде получены бициклические пиридазиноны.⁷

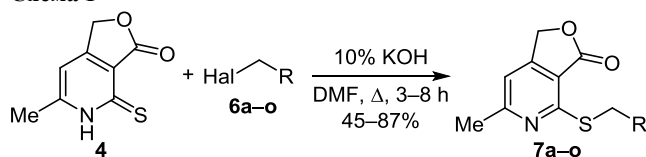
Ряд 6-метил-4-сульфанилфуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов **7** получен в результате тиоалкилирования бициклического 2-хлорпроизводного **5** меркаптанами электрохимическим способом.¹² Мягкие условия проведения реакции (комнатная температура, растворитель – MeCN) способствовали получению соединений с высокими выходами. Однако спектр синтезированных соединений ограничен доступностью меркаптанов. Например, ряд 4-сульфанилгетарилфуро[3,4-*c*]пиридин-3-онов представлен одним соединением – 6-метил-4-[(пиридин-2-ил)сульфанил]фуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-оном. Среди продуктов тиоалкилирования соединения **5** обнаружены рострегулирующие препараты.^{13,14} Водорастворимые продукты раскрытия лактонного цикла водным раствором щелочи также оказались эффективными регуляторами роста растений.¹⁵ Отметим, что попыток алкилирования 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-она с использованием классической методики с целью получения 4-сульфанилпроизводных до наших работ не предпринималось.

Настоящая работа посвящена синтезу новых 6-метил-4-сульфанилфуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов **7**, основанному на методике классического нуклеофильного алкилирования тионов различными галогенпроизводными в щелочной среде.

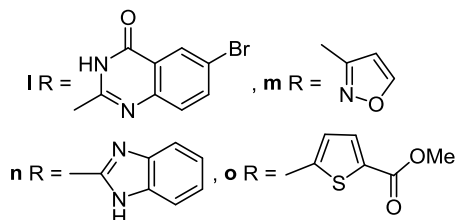
Анализируя структуру соединения **4**, можно предположить, что нуклеофильная атака группы OH щелочи, используемой в классической методике алкилирования, может проходить по крайней мере по трем реакционным центрам: по карбонильной или метиленовой группе лактонного цикла либо связывать протон группы SH тиольной формы соединения **4**. Алкилирование 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-она (**4**) галогенидами **6a–o** осуществлялось в присутствии эквимольного количества KOH.

Отработка общей методики получения 6-метил-4-сульфанилфуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов **7a–o** проводилась на примере синтеза 2-[(6-метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-4-ил)сульфанил]-*N*-(2-фуран-2-илметил)ацетамида (**7g**). Реакцию проводили с использованием в качестве растворителей EtOH, ДМСО и ДМФА. Применение EtOH при температуре кипения реакционной смеси оказалось менее эффективным ввиду более длительной гомогенизации реакционной смеси и приводило к меньшему выходу (45%) по сравнению с ДМФА и ДМСО. В двух последних случаях реакция также осуществлялась при кипячении. Наибольший выход продукта отмечен при применении ДМФА (66%). Использование в качестве растворителя

Схема 1



6 a, c Hal = I; **6 b, i, k, l, o** Hal = Br; **6 d, e, f, g, h, e, m, n** Hal = Cl
6, 7 a R = CO₂H, **b** R = CO₂Et, **c** R = CONH₂, **d** R = CONHPh,
e R = CONHC₆H₄(4-OMe), **f** R = CONHC₆H₄(4-F),
g R = CONHCH₂Fu, **h** R = CN, **i** R = COPh, **k** R = COC₆H₄(4-Br)

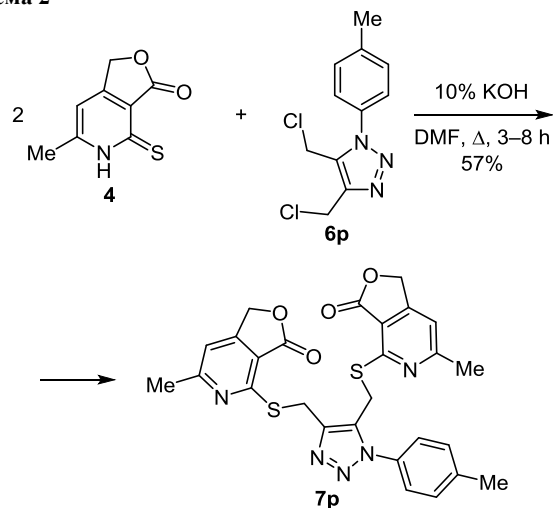


ДМСО приводило к выходу 57%. В случае алкилирования соединения **4** иодуксусной кислотой **6a** использовалось двукратное количество KOH. При выделении продукта **7a** в реакционную смесь добавлялось эквимольное количество раствора HCl.

Установлено, что реакции протекают высокорегіо-селективно по атому серы с образованием единственного продукта 6-метил-4-сульфанилфуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-она **7a–o** во всех случаях алкилирования соединения **4** независимо от природы галогенида (схема 1) и условий проведения процесса.

При введении в реакцию алкилирующего агента 4,5-бис(хлорметил)-1-(4-метилфенил)-1*H*-1,2,3-триазола **6p** использовалось мольное соотношение исходного тиона **4** и галогенида **6p** 2:1 в присутствии 2 экв. KOH (схема 2). При этом зафиксировано образование бис-(6-метилфуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-она) **7p** с выходом 57%.

Схема 2



Специфичность исследуемых превращений заключается в сохранении лактонного цикла. В ходе реакции не наблюдалось образования соответствующих гидроксикислот, в то время как в литературе⁷ описывается

однозначное раскрытие лактонного цикла в щелочной среде.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии.¹⁶ О сохранении лактонного цикла в соединениях **7a–p** свидетельствует наличие в их ИК спектрах полос поглощения валентных колебаний карбонильной группы лактона при 1750–1720 cm^{-1} и также связей C–O–C лактона при 1150–1020 cm^{-1} . Спектры ЯМР ^1H соединений **7a–p**, наряду с сигналами протонов пирдинового цикла Н-7, CH_3 и группы OCH_2 , содержат сигналы протонов соответствующих заместителей при атоме серы.

В корреляционных спектрах ^1H – ^{13}C HMBC продуктов **7a–p** наблюдаются кросс-пики атома водорода метиленовой группы алкилирующего агента с атомом углерода С-4, что подтверждает протекание реакции алкилирования по атому серы. Например, в спектре ^1H – ^{13}C HMBC соединения **7g** имеется кросс-пик сигналов при 3.96 и 157.2 м. д. (рис. 2, табл. 1).

В масс-спектрах соединений **7a–p** присутствуют пики однозарядных молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ с относительными интенсивностями от 7.5% для 2-[(6-метил-3-оксо-1,3-дигидрофуоро[3,4-*c*]пиридин-4-ил)сульфанил]-*N*-(4-метоксифенил)ацетамида (**7e**) и до 100% для 4-[(1*H*-бензимидазол-2-илметил)сульфанил]-6-метилфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-она (**7n**).

Для соединений **7d–g**, содержащих в заместителе при атоме серы группу CH_2CONHR , выявлено направление первичной фрагментации молекулярных ионов

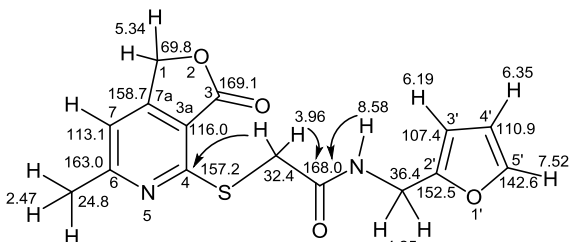
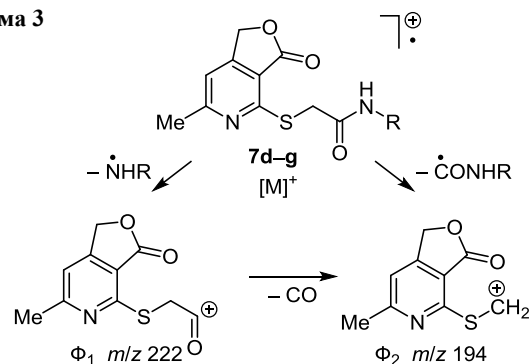


Рисунок 2. Структурно-значимые корреляции в спектре ^1H – ^{13}C HMBC соединения **7g**.

Таблица 1. Результаты экспериментов по гетероядерной корреляции ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC для соединения **7g**

Группа	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.	Спектр ^1H – ^{13}C HSQC (^{13}C), δ , м. д.	Спектр ^1H – ^{13}C HMBC, δ , м. д.
CH_3	2.47	24.8	163.0; 116.0; 113.1
SCH_2	3.96	32.4	168.0; 157.2
NHCH_2	4.25	36.4	168.0; 152.5; 107.4
1- CH_2	5.34	69.8	169.1; 163.0; 158.7; 157.2; 116.0; 113.1
3'- CH	6.19	107.4	152.5; 142.6; 110.9
4'- CH	6.35	110.9	152.5; 142.6; 107.4
7- CH	7.20	113.1	163.0; 116.0; 69.8; 24.8
5'- CH	7.52	142.6	152.5; 110.9; 107.4
NHCO	8.58	–	168.0; 36.4

Схема 3



d R = Ph, **e** R = 4-MeOC₆H₄, **f** R = 4-FC₆H₄, **g** R = CH₂Fu

$[\text{M}]^+$ (схема 3). Начальный распад амидов **7d–f** протекает с образованием резонансно стабилизированных характеристических катионов Φ_1 с m/z 222 и Φ_2 с m/z 194. Отмечено, что для соединения **7g**, содержащего при атоме азота фурфурильный заместитель, катион Φ_1 не образуется. Вместе с тем, наряду с пиком катиона Φ_2 , в масс-спектре соединения **7g** присутствует пик с m/z 81, имеющий максимальную интенсивность и соответствующий резонансно-стабилизированному фурфурильному катиону.

Таким образом, показано, что реакция алкилирования 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-она в щелочной среде протекает без раскрытия фармакофорного лактонного цикла с участием нуклеофильного атома серы с образованием 6-метил-4-сульфанилфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70 с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза без дополнительной пробоподготовки (спектральный диапазон 4000–400 cm^{-1}). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Agilent 400/54 (400 и 100 МГц соответственно, соединения **7a–e**) и Bruker AV600 (600 и 150 МГц соответственно, соединения **7f–h,k–p**) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Спектры ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC соединения **7g** записаны на приборе Agilent 400/54. Масс-спектры записаны на приборе Varian CH-6 с прямым вводом образца в ионный источник при 50–180 °С, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Hewlett Packard HP-185B. Температуры плавления определены на нагревательном аппарате Stuart SMO 30. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан– Me_2CO , 1:2, проявитель – пары иода.

Исходный 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-он (**4**) получен по литературной методике.^{8,9} Алкилирующие реагенты **6a–o** фирм Merck, Fluka, Aldrich перед использованием очищены методами дистилляции и перекристаллизации.

Синтез 6-метил-4-сульфанилфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов **7a–p** (общая методика). К 1.0 г (5.6 ммоль) 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуоро[3,4-*c*]пиридин-3-она (**4**)

в 20 мл ДМФА добавляют 3.1 мл (5.6 ммоль) 10% водного раствора КОН. Реакционную смесь подогревают (40–60 °С) до гомогенизации и добавляют эквивалентное количество соответствующего алкилирующего агента. Смесь перемешивают при кипячении в течение 3–8 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ. После охлаждения на ледяной бане кристаллический продукт отфильтровывают, промывают H₂O и перекристаллизовывают из EtOH.

[(6-Метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]уксусную кислоту (7а) получают по общей методике, но с использованием двукратного количества КОН. По окончании реакции к смеси добавляют эквимолярное количество водного раствора HCl, 1:1. Выпавший осадок промывают H₂O, сушат и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 1.30 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 199–200 °С, *R_f* 0.61. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1041, 1205 (СОС); 1700 (С=О СООН), 1730 (С=О). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, с, CH₃); 4.06 (2H, с, SCH₂); 5.37 (2H, с, 1-CH₂); 7.25 (1H, с, H-7); 12.70 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.2 (CH₃); 31.5 (SCH₂); 70.1 (C-1); 113.4 (C-7); 116.3 (C-3a); 157.1 (C-4); 159.0 (C-7a); 163.1 (C-6); 168.9 (C-3); 170.8 (COOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 239 [M]⁺ (26), 221 (13), 196 (12), 195 (100), 194 (63), 193 (47), 166 (26), 165 (47), 161 (25), 150 (17), 149 (21), 148 (10), 136 (11), 120 (22), 109 (17), 107 (51), 93 (17), 92 (28), 91 (10), 90 (12), 82 (15), 81 (15), 77 (16). Найдено, %: С 50.26; Н 3.80; N 5.90. C₁₀H₉NO₄S. Вычислено, %: С 50.20; Н 3.79; N 5.85.

Этил[(6-метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]ацетат (7б). Выход 0.70 г (46%), бесцветные кристаллы, т. пл. 115–116 °С, *R_f* 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1050, 1210 (СОС); 1725 (С=О СООEt), 1755 (С=О). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.1 CH₂CH₃); 2.49 (3H, с, CH₃); 4.06 (2H, с, SCH₂); 4.12 (2H, кв, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 5.38 (2H, с, 1-CH₂); 7.26 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.8 (CH₂CH₃); 25.1 (CH₃); 32.5 (SCH₂); 61.6 (CH₂CH₃); 70.2 (C-1); 113.6 (C-7); 116.3 (C-3a); 156.8 (C-4); 159.0 (C-7a); 163.1 (C-6); 169.3 (C-3); 169.6 (CH₂COO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 267 [M]⁺ (17), 222 (13), 221 (23), 195 (22), 194 (100), 193 (35), 165 (26), 150 (12), 109 (11), 92 (14), 82 (13), 77 (14). Найдено, %: С 53.97; Н 4.96; N 5.29. C₁₂H₁₃NO₄S. Вычислено, %: С 53.92; Н 4.90; N 5.24.

2-[(6-Метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]ацетамид (7с). Выход 0.79 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 226–227 °С. *R_f* 0.80. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1040, 1200 (СОС); 1675 (С=О амид), 1765 (С=О), 3380 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.50 (3H, с, CH₃); 3.88 (2H, с, SCH₂); 5.32 (2H, с, 1-CH₂); 7.24 (1H, с, H-7); 7.12 (1H, уш. с, NH₂); 7.56 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.6 (CH₃); 32.1 (SCH₂); 69.3 (C-1); 112.7 (C-7); 115.5 (C-3a); 157.0 (C-4); 158.3 (C-7a); 162.5 (C-6); 168.6 (CONH₂); 169.4 (C-3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 167 [M-71]⁺ (14), 166 (79), 165 (95), 152 (18), 151 (38), 150 (37), 149 (35), 148 (19), 138 (14), 137 (16), 136 (17), 133 (12), 122 (15), 120 (28), 119 (12), 110 (14), 109 (31), 107 (90), 105 (12), 104 (16), 97 (16), 96 (11), 95 (15), 94 (13), 93 (31), 92 (46), 91 (18), 90

(26), 83 (16), 82 (33), 81 (38), 79 (10), 78 (16), 77 (37). Найдено, %: С 50.47; Н 4.26; N 11.86. C₁₀H₁₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 50.41; Н 4.23; N 11.76.

2-[(6-Метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]-N-фенилацетамид (7д). Выход 1.60 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 232–233 °С, *R_f* 0.54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1043, 1216 (СОС); 1630 (С=О амид), 1735 (С=О), 3150 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, с, CH₃); 4.16 (2H, с, SCH₂); 5.36 (2H, с, 1-CH₂); 7.05 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 Ph); 7.21 (1H, с, H-7); 7.31 (2H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 7.4, H-3,5 Ph); 7.59 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ph); 10.26 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.5 (CH₃); 33.5 (SCH₂); 69.4 (C-1); 112.8 (C-7); 115.6 (C-3a); 119.2 (C-2',6'); 123.3 (C-4'); 128.8 (C-3',5'); 139.1 (C-1'); 156.9 (C-4); 158.3 (C-7a); 162.4 (C-6); 166.5 (CONH); 168.6 (C-3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 314 [M]⁺ (10), 223 (13), 222 (100), 221 (58), 195 (48), 194 (98), 182 (18), 181 (11), 166 (14), 165 (17), 151 (16), 150 (13), 149 (13), 107 (22), 106 (18), 104 (12), 93 (51), 92 (27), 91 (12), 82 (12), 77 (45). Найдено, %: С 61.20; Н 4.52; N 8.98. C₁₆H₁₄N₂O₃S. Вычислено, %: С 61.13; Н 4.49; N 8.91.

2-[(6-Метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]-N-(4-метоксифенил)ацетамид (7е). Выход 1.20 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 221–222 °С, *R_f* 0.61. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1042, 1211 (СОС); 1678 (С=О амид), 1748 (С=О). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H, с, CH₃); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.13 (2H, с, SCH₂); 5.37 (2H, с, 1-CH₂); 6.88 (2H, д, *J* = 9.0, H-3,5 Ar); 7.22 (1H, с, H-7); 7.48 (2H, д, *J* = 9.0, H-2,6 Ar); 10.13 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.6 (CH₃); 33.4 (SCH₂); 55.2 (OCH₃); 69.4 (C-1); 112.8 (C-7); 113.9 (C-3',5'); 115.6 (C-3a); 120.7 (C-2',6'); 132.3 (C-1'); 155.3 (C-4'); 157.0 (C-4); 158.3 (C-7a); 162.4 (C-6); 165.9 (CONH); 168.6 (C-3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 344 [M]⁺ (7), 222 (51), 221 (34), 195 (15), 194 (52), 123 (100), 108 (26), 95 (13), 77 (10). Найдено, %: С 59.37; Н 4.73; N 8.19. C₁₇H₁₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 59.29; Н 4.68; N 8.13.

2-[(6-Метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]-N-(4-фторфенил)ацетамид (7ф). Выход 1.40 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 248–249 °С, *R_f* 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1039, 1208 (СОС); 1665 (С=О амид), 1744 (С=О), 3306 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.46 (3H, с, CH₃); 4.12 (2H, с, SCH₂); 5.33 (2H, с, 1-CH₂); 7.12 (2H, д, д, *J*_{HH} = 8.9, *J*_{HF} = 8.9, H-3,5 Ar); 7.19 (1H, с, H-7); 7.56 (2H, д, д, *J*_{HH} = 8.9, *J*_{HF} = 4.9, H-2,6 Ar); 10.35 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 24.9 (CH₃); 32.8 (SCH₂); 69.9 (C-1); 113.2 (C-7); 115.8 (д, *J*_{CF} = 22.3, C-3',5'); 115.9 (C-3a); 121.4 (д, *J*_{CF} = 8.0, C-2',6'); 135.8 (д, *J*_{CF} = 2.4, C-1'); 157.2 (C-4); 158.5 (д, *J*_{CF} = 243.4, C-4'); 158.7 (C-7a); 162.8 (C-6); 166.9 (CONH); 169.1 (C-3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 332 [M]⁺ (9), 223 (12), 222 (100), 221 (34), 195 (39), 194 (96); 166 (13); 165 (13); 151 (12); 150 (13); 111 (26); 110 (15); 109 (14); 107 (15); 95 (10); 92 (11); 83 (27); 82 (14); 77 (12). Найдено, %: С 57.89; Н 3.96; N 8.48. C₁₆H₁₃FN₂O₃S. Вычислено, %: С 57.82; Н 3.94; N 8.43.

2-[(6-Метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]-N-(2-фуран-2-илметил)ацетамид (7г) получают по общей методике, но с применением раз-

личных растворителей. Выход 1.27 г (66%, ДМФА), 1.10 г (57%, ДМСО), 0.87 г (45%, EtOH), бесцветные кристаллы, т. пл. 169–170 °С, R_f 0.66. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1043, 1206 (COC); 1660 (C=O амид), 1750 (C=O), 3274 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (3H, с, CH_3); 3.96 (2H, с, SCH_2); 4.25 (2H, д, $J = 5.9$, NCH_2); 5.34 (2H, с, 1- CH_2); 6.19 (1H, д, $J = 3.0$, H-3'); 6.35 (1H, д, $J = 3.0$, $J = 1.8$, H-4'); 7.20 (1H, с, H-7), 7.52 (1H, д, $J = 1.8$, H-5'); 8.58 (1H, т, $J = 5.9$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (CH_3); 32.4 (SCH_2); 36.4 (NCH_2); 69.8 (C-1); 107.4 (C-3'); 110.9 (C-4'); 113.1 (C-7); 116.0 (C-3a); 142.6 (C-5'); 152.5 (C-2'); 157.2 (C-4); 158.7 (C-7a); 163.0 (C-6); 168.0 (CONH); 169.1 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 [M]⁺ (31), 194 (20), 182 (59), 181 (34), 152 (18), 138 (18), 137 (58), 120 (10), 109 (46), 97 (16), 96 (43), 95 (25), 94 (22), 93 (11), 92 (15), 82 (19), 81 (100), 77 (13). Найдено, %: C 56.65; H 4.46; N 8.88. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 56.59; H 4.43; N 8.80.

[(6-Метил-3-оксо-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]ацетонитрил (7h). Выход 0.92 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–161 °С, R_f 0.57. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1035, 1244 (COC); 1755 (C=O), 2247 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.61 (3H, с, CH_3); 4.30 (2H, с, SCH_2); 5.36 (2H, с, 1- CH_2); 7.35 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (SCH_2); 25.0 (CH_3); 70.3 (C-1); 114.2 (C-7); 116.5 (C-3a); 118.3 (CN); 154.0 (C-4); 159.0 (C-7a); 163.4 (C-6); 169.0 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 [M]⁺ (100), 194 (13), 193 (97), 165 (25), 149 (27), 133 (16), 120 (19), 109 (11), 92 (16), 82 (7), 81 (15). Найдено, %: C 54.60; H 3.67; N 12.59. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 54.53; H 3.66; N 12.72.

6-Метил-4-[(2-оксо-2-фенилэтил)сульфанил]фуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (7i). Выход 1.39 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 169–170 °С, R_f 0.47. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1040, 1200 (COC); 1685 (C=O SOPh), 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.22 (3H, с, CH_3); 4.79 (2H, с, SCH_2); 5.36 (2H, с, 1- CH_2); 7.18 (1H, с, H-7); 7.57 (2H, д, $J = 7.7$, $J = 7.4$, H-3,5 Ph); 7.67 (1H, т, $J = 7.4$, H-4 Ph); 8.08 (2H, д, $J = 7.7$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.7 (CH_3); 36.1 (SCH_2); 70.1 (C-1); 113.9 (C-7); 116.3 (C-3a); 128.9 (C-3',5'); 129.4 (C-2',6'); 133.9 (C-4'); 137.4 (C-1'); 156.9 (C-4); 159.0 (C-7a); 162.9 (C-6); 169.4 (C-3); 194.9 (SOPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 299 [M]⁺ (60), 266 (9), 194 (100), 105 (74), 77 (29). Найдено, %: C 64.26; H 4.39; N 4.64. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 64.20; H 4.38; N 4.68.

4-[[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]сульфанил]-6-метилфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (7k). Выход 1.47 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 181–182 °С, R_f 0.62. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1029, 1238 (COC); 1690 (C=O SOPh), 1755 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.22 (3H, с, CH_3); 4.75 (2H, с, SCH_2); 5.36 (2H, с, 1- CH_2); 7.18 (1H, с, H-7); 7.78 (2H, д, $J = 8.5$, H-3,5 Ar); 8.02 (2H, д, $J = 8.5$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.0 (CH_3); 35.4 (SCH_2); 69.5 (C-1); 112.8 (C-7); 115.6 (C-3a); 127.3 (C-4'); 130.2 (C-3',5'); 131.8 (C-2',6'); 135.7 (C-1'); 156.1 (C-4); 158.3 (C-7a); 162.3 (C-6); 168.7 (C-3); 193.6 (SOPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 379 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (19), 377 [$\text{M}-\text{H}$]⁺ (19), 195 (10), 194 (100), 185 (65), 183 (60), 157

(15), 155 (14). Найдено, %: C 50.88; H 3.23; N 3.65. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.81; H 3.20; N 3.70.

6-Бром-2-[[[(6-метил-3-оксо-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]метил]хиназолин-4(3H)-он (7l). Выход 0.80 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 261–262 °С, R_f 0.56. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1051, 1246 (COC); 1683 (C=O амид), 1762 (C=O), 2922 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 4.43 (2H, с, SCH_2); 5.33 (2H, с, 1- CH_2); 7.21 (1H, с, H-7); 7.52 (1H, д, $J = 6.5$, H-7'); 7.87 (1H, д, $J = 6.5$, H-8'); 8.12 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (CH_3); 31.9 (SCH_2); 69.9 (C-1); 113.5 (C-7); 116.1 (C-3a); 119.3 (C-6'); 122.9 (C-4'a); 128.4 (C-8'); 129.7 (C-5'); 137.8 (C-7'); 148.0 (C-8'a); 155.4 (C-2'); 156.7 (C-4); 158.8 (C-7a); 162.3 (C-6); 162.9 (C-4'); 168.9 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 419 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 417 (95), 386 (30), 384 (32), 271 (39), 269 (38), 227 (12), 212 (14), 210 (23), 182 (13), 181 (20), 170 (18), 168 (17), 152 (22), 148 (17), 109 (13), 93 (12), 92 (24), 89 (12), 88 (13), 82 (11), 81 (20), 77 (18). Найдено, %: C 48.89; H 2.92; N 10.11. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 48.82; H 2.89; N 10.05.

4-[(Изоксазол-3-илметил)сульфанил]-6-метилфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (7m). Выход 1.25 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 155–156 °С, R_f 0.64. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1038, 1248 (COC); 1746 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.57 (3H, с, CH_3); 4.57 (2H, с, SCH_2); 5.35 (2H, с, 1- CH_2); 6.52 (1H, с, H-4'); 7.35 (1H, с, H-7); 8.77 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.2 (SCH_2); 25.0 (CH_3); 69.9 (C-1); 105.4 (C-4'); 113.5 (C-7); 116.1 (C-3a); 156.1 (C-4); 158.9 (C-7a); 160.7 (C-3',5'); 163.1 (C-6); 169.0 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 [M]⁺ (29), 234 (39), 233 (41), 229 (35), 202 (17), 201 (19), 194 (27), 193 (17), 190 (22), 189 (15), 182 (14), 181 (11), 165 (21), 152 (22), 150 (16), 149 (21), 148 (23), 136 (15), 120 (18), 114 (22), 109 (25), 104 (12), 95 (12), 93 (21), 92 (32), 91 (13), 90 (17), 82 (43), 81 (31), 78 (13), 77 (29). Найдено, %: C 54.90; H 3.82; N 10.75. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 54.95; H 3.84; N 10.68.

4-[(1H-Бензимидазол-2-илметил)сульфанил]-6-метилфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (7n). Выход 0.80 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 252–253 °С, R_f 0.41. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1040, 1273 (COC); 1749 (C=O), 3150 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 (3H, с, CH_3); 4.76 (2H, с, SCH_2); 5.32 (2H, с, 1- CH_2); 7.23 (1H, с, H-7); 7.09–7.16 (2H, м, H-5',6'); 7.44–7.50 (2H, м, H-4',7'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.0 (CH_3); 25.7 (SCH_2); 69.9 (C-1); 113.5 (C-7); 116.0 (C-3a,4',7'); 122.3 (C-5',6'); 140.4 (C-7'a,3'a); 151.3 (C-2'); 156.5 (C-4); 158.8 (C-7a); 163.2 (C-6); 169.0 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 [M]⁺ (100), 278 (21), 234 (11), 181 (19), 163 (75), 152 (17), 132 (11), 131 (49), 119 (33), 104 (21), 81 (11), 77 (40). Найдено, %: C 61.81; H 4.23; N 13.56. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 61.72; H 4.21; N 13.50.

Метил-5-[[[(6-метил-3-оксо-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]метил]тиофен-2-карбоксилат (7o). Выход 1.10 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 188–189 °С, R_f 0.58. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1030, 1236 (COC); 1691 (C=O COOMe), 1761 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.63 (3H, с, CH_3); 3.77 (3H, с, OCH_3);

4.78 (2H, с, SCH₂); 5.38 (2H, с, 1-CH₂); 7.18 (1H, д, $J = 3.7$, H-4'); 7.28 (1H, с, H-7); 7.59 (1H, д, $J = 3.7$, H-3'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.9 (CH₃); 26.5 (SCH₂); 52.6 (OCH₃); 69.9 (C-1); 113.6 (C-7); 116.2 (C-3a); 128.6 (C-4'); 131.9 (C-2'); 133.7 (C-3'); 150.3 (C-5'); 156.2 (C-4); 159.1 (C-7a); 162.2 (COOCH₃); 162.9 (C-6); 168.9 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 [M]⁺ (42), 303 (11), 302 (55), 243 (10), 155 (100), 127 (57), 124 (12), 112 (11), 109 (18), 97 (19), 96 (47), 95 (49), 81 (18), 77 (11), 70 (35). Найдено, %: C 53.77; H 3.92; N 4.12. C₁₅H₁₃NO₄S₂. Вычислено, %: C 53.72; H 3.91; N 4.18.

4,4'-[1-(4-Метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дилл]-бис(метилсульфанил)бис(6-метилфуоро[3,4-с]-пиридин-3(1H)-он) (7p). Выход 1.86 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 257–262 °C, R_f 0.51. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1052, 1234 (COC); 1747 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, CH₃ Ph); 2.44 (3H, с, CH₃ Py); 2.54 (3H, с, CH₃ Py'); 4.81 (2H, с, SCH₂); 4.82 (2H, с, SCH₂); 5.29 (2H, с, 1-CH₂); 5.32 (2H, с, 1'-CH₂); 7.18 (1H, с, H-7); 7.20 (1H, с, H-7); 7.36 (2H, д, $J = 7.4$, H-3,5 Ar); 7.46 (2H, д, $J = 7.4$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.5 (SCH₂); 21.1 (CH₃ Ph); 22.4 (SCH₂); 24.8 (CH₃ Py); 25.0 (CH₃ Py'); 69.7 (C-1); 69.9 (C-1'); 113.2 (C-7); 113.6 (C-7); 115.8 (C-3a); 116.0 (C-3a'); 125.6 (C-2,6 Ar); 130.5 (C-3,5 Ar); 132.5 (C-5 триазол); 133.8 (C-1 Ph); 140.2 (C-4 Ph); 142.1 (C-4 триазол); 155.6 (C-4); 157.2 (C-4'); 158.7 (C-7a); 158.8 (C-7a'); 162.9 (C-6); 163.0 (C-6'); 168.6 (C-3); 168.8 (C-3'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 545 [M]⁺ (1.6), 337 (39), 336 (15), 335 (17), 304 (15), 303 (49), 220 (22), 206 (12), 194 (19), 188 (20), 182 (38), 181 (51), 180 (12), 173 (12), 157 (25), 156 (57), 154 (17), 152 (62), 150 (17), 149 (14), 148 (12), 144 (12), 143 (17), 142 (66), 124 (14), 118 (13), 117 (22), 116 (20), 115 (12), 109 (26), 92 (26), 91 (100), 89 (18), 82 (15), 81 (15), 77 (26). Найдено, %: C 59.50; H 4.28; N 12.91. C₂₇H₂₃N₅O₄S₂. Вычислено, %: C 59.43; H 4.25; N 12.84.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства сельского хозяйства РФ (тема АААА-А16-116021110069-8) и Министерства образования и науки РФ (грант 4.6087.2017/БЧ).

Список литературы

1. Литвинов, В. П.; Доценко, В. В.; Кривоколыско, С. Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*; Беленький, Л. И., Ред.; Наука: Москва, 2006.
2. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Semenova, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 989. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 989.]
3. Hovhannisyan, A.; Pham, T. H.; Bouvier, D.; Qin, L.; Melikyan, G.; Reboud-Ravaux, M.; Bouvier-Durand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2696.
4. Hovhannisyan, A.; Pham, T. H.; Bouvier, D.; Piroyan, A.; Dufau, L.; Qin, L.; Cheng, Y.; Melikyan, G.; Reboud-Ravaux, M.; Bouvier-Durand, M. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1571.
5. Джилкрист, Т. *Химия гетероциклических соединений*; Мир: Москва, 1996, с. 153.
6. Hong, H.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 391.
7. Кайгородова, Е. А. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2003**, *46*(8), 3.
8. Bruce, W. F.; Coover H. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 2092.
9. Кайгородова, Е. А.; Квак, С. Н.; Уграк, Б. И.; Заплишный, В. Н.; Кульневич, В. Г. *Журн. орган. химии* **1995**, *31*, 1860.
10. Jang, Y. J.; Achary, R.; Lee, H. W.; Lee, H. J.; Lee, C.-K.; Han, S. B.; Jung, Y.-S.; Kang, N. S.; Kim, P.; Kim, M. *Antiviral Res.* **2014**, *107*, 66.
11. Кайгородова, Е. А.; Арустамова, И. С.; Квак, С. Н.; Кульневич, В. Г. *Химия и технология фурановых соединений*. Межвуз. сб. науч. тр.; Краснодар, 1997.
12. Kaigorodova, E. A.; Konyushkin, L. D.; Niyazymbetov, M. E.; Kvak, S. N.; Zaplishny, V. N.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, *43*, 2095. [Изв. АН, Сер. хим. **1994**, 2215.]
13. Кайгородова, Е. А.; Конюшкин, Л. Д.; Костенко, Е. С.; Пестунова, С. А.; Барчукова, А. Я.; Чернышева, Н. В. Патент РФ 2497359; *Бюл. изобрет* **2013**, (31).
14. Кайгородова, Е. А.; Конюшкин, Л. Д.; Костенко, Е. С.; Барчукова, А. Я.; Чернышева, Н. В. Патент РФ 2495569; *Бюл. изобрет* **2013**, (29).
15. Кайгородова, Е. А.; Конюшкин, Л. Д.; Костенко, Е. С.; Барчукова, А. Я.; Чернышева, Н. В. Патент РФ 2491816; *Бюл. изобрет* **2013**, (25).
16. Преч, Э.; Бюльман, Ф. *Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных*; Аффольтер, К., Ред.; Мир: Москва, 2006.