

2-Ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропениды

7*. Синтез 4-амино-1-арил-6-галоген-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилов

Яков С. Каюков¹, Сергей В. Карпов^{1*}, Артур А. Григорьев¹, Анастасия Л. Никифорова¹, Олег Е. Насакин¹, Екатерина С. Щегравина², Ольга В. Каюкова³, Виктор А. Тафеенко⁴

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: serg31.chem@mail.ru

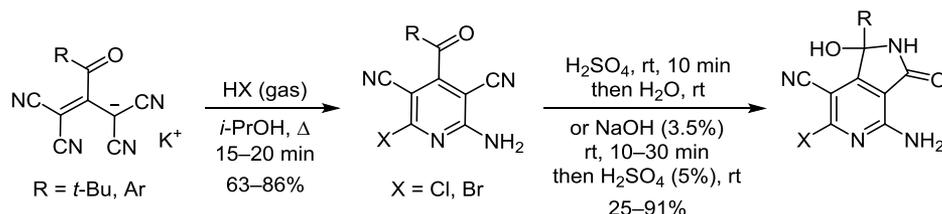
² Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород 603950, Россия; e-mail: sc-katarina@yandex.ru

³ Чувашская сельскохозяйственная академия, ул. Карла Маркса, 29, Чебоксары 428032, Россия; e-mail: olgakajukova@mail.ru

⁴ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: tafeenko-victor@yandex.ru

Поступило 19.12.2016

Принято 21.02.2017



При взаимодействии 2-ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропенидов с газообразным галогеноводородом получены 2-амино-3-ароил(ацил)-6-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилы, которые последовательной обработкой концентрированной серной кислотой и водой превращены в соответствующие 4-амино-1-арил-6-галоген-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилы.

Ключевые слова: пиридины, пирроло[3,4-*c*]пиридины, тетрацианопропениды, аннелирование, иминолактон–лактаманная перегруппировка.

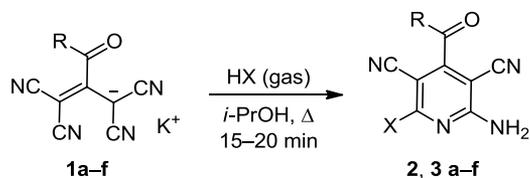
2-Ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропениды – сравнительно доступные вещества² и перспективные предшественники в синтезе различных полифункциональных гетероциклических соединений. На основе 2-ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропенидов были разработаны препаративные методы синтеза производных фурана,^{3–6} пиридина,^{6–9} а также конденсированных систем фуро[3,4-*c*]пиридина¹ и тиено[2,3-*b*]пиридина.¹⁰ Было замечено, что при взаимодействии пропенидов **1** с галогеноводородами в муравьиной кислоте в качестве побочных продуктов с низкими выходами образуются 4-амино-1-арил-6-галоген-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилы. Пирроло[3,4-*c*]пиридины представляют интерес в качестве платформ для синтеза соединений, обладающих биологической активностью. Среди них обнаружены

соединения, являющиеся лигандами серотонинового 5-НТ₃ рецептора,¹¹ ингибиторами каспазы 3,¹² и обладающие антигельминтной активностью.¹³ 1-Гидрокси-3-оксо-1-пиридилпирроло[3,4-*c*]пиридиновый фрагмент является структурным элементом аддукта INH-NAD, который образуется *in vivo* из пролекарства изониазида и NAD и подавляет развитие возбудителя туберкулеза.^{14–17} Синтетические аналоги INH-NAD, содержащие в своей структуре пирроло[3,4-*c*]пиридиновую систему, исследуются как потенциальные противотуберкулезные средства.^{14–18}

В настоящей работе исследована возможность синтеза пирроло[3,4-*c*]пиридиновых производных из пропенидов **1a–f** через промежуточные 6-галогенпиридины **2, 3 a–f**, которые получали по известной методике,⁶ обрабатывая раствор пропенида **1a–f** в изопропиловом спирте газообразным галогеноводородом (HCl, HBr) при 85 °C в течение 15–20 мин (схема 1, табл. 1).

* Сообщение 6, см.¹

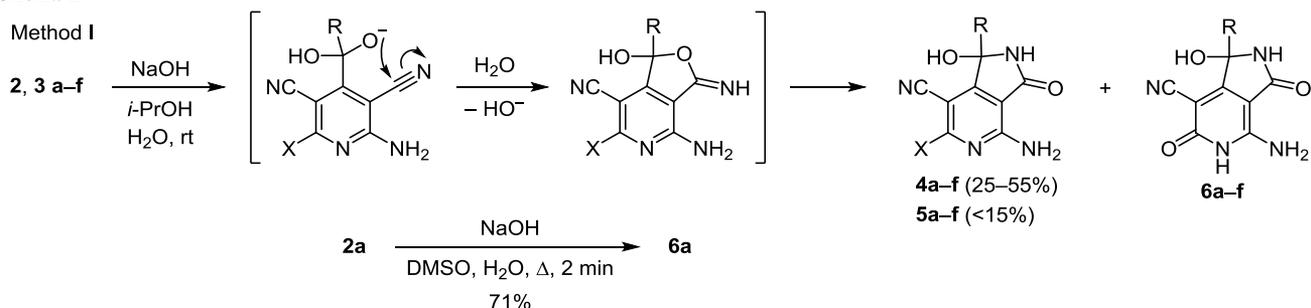
Схема 1

Таблица 1. Заместители и выходы соединений **2, 3 a-f**

R	Выход, %	
	X = Cl	X = Br
<i>t</i> -Bu	2a (86)	3a (71)
Ph	2b (85)	3b (70)
4-MeC ₆ H ₄	2c (79)	3c (76)
4-MeOC ₆ H ₄	2d (70)	3d (68)
4-BrC ₆ H ₄	2e (67)	3e (65)
2-Тиенил	2f (76)	3f (63)

Превращение пиридинов **2, 3 a-f** в соответствующие пирроло[3,4-*c*]пиридины **4, 5 a-f** было осуществлено двумя способами. Первый (метод I) основан на взаимодействии пиридинов **2, 3 a-f** с водой при катализе основанием. Недостатком данного метода является протекание побочной реакции замещения галогена на гидроксил с образованием в качестве примеси пирроло[3,4-*c*]пиридонов **6a-f** (схема 2, табл. 2), что приводит к необходимости трудоемкой очистки целевых продуктов и снижению их выходов. Особенно легко происходит замещение брома, поэтому выходы пирроло[3,4-*c*]пиридинов **5a-f**, получаемых этим способом, составляют менее 15% (в таблице не указаны). Экспериментально установлено, что оптимальными условиями для синтеза пирроло[3,4-*c*]пиридинов **4, 5 a-f** являются использование водно-спиртового раствора NaOH и проведение реакции при комнатной температуре, а для полной конверсии в пирроло[3,4-*c*]пиридоны **6a-f** лучше использовать нагрев до кипения в растворе NaOH в водном ДМСО. Пиридоны **6** – известные соединения, ранее они были получены реакцией 3-ацил(арил)циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с гидроксидом натрия.¹⁹ Применяя этот альтернативный метод синтеза, мы получили 4-амино-1-(*трет*-бутил)-1-гидрокси-3,6-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (**6a**), недоступный при использовании прямого метода.

Схема 2



Предполагаемая последовательность превращений в данной реакции включает присоединение гидроксид-иона к карбонильной группе, замыкание фуранового цикла и последующую иминолактон–лактамную перегруппировку (схема 2). Тот факт, что реакция протекает в мягких условиях, на наш взгляд, исключает альтернативный путь через первоначальное присоединение гидроксид-иона к нитрильной группе.

Второй способ (метод II) основан на применении кислотного катализа. Следует отметить, что общий кислотный катализ для реализации данного процесса оказался малоэффективным: даже многочасовое кипячение пиридина **2b** в среде водной уксусной кислоты в присутствии H₂SO₄ привело к образованию соединения **4b** лишь в следовых количествах. Оптимальным оказался способ, основанный на поэтапной обработке пиридинов **2, 3 a-e** сначала концентрированной H₂SO₄ и затем водой. Реакция в этих условиях протекала быстро с экзотермическим эффектом и с высокими выходами соединений **4, 5 a-e**. Вероятная последовательность превращений включает образование промежуточного фуропиридинового катиона **A** (схема 3) (раствор пиридинов **2, 3 a-e** в концентрированной H₂SO₄ имеет интенсивно-красное окрашивание). При добавлении воды происходят гидратация и иминолактон–лактамная перегруппировка. Этот способ не пригоден для получения производных **4f** и **5f**, содержащих нестойкий к действию H₂SO₄ тиофеновый заместитель.

Для подтверждения предполагаемой последовательности и исключения возможного механизма с циклизацией по Риттеру была проведена реакция пиридина **2b** с метанолом в аналогичных условиях.

Таблица 2. Заместители и выходы соединений **4, 5**

R	Выход, %		
	X = Cl		X = Br
	Метод I	Метод II	Метод II
<i>t</i> -Bu	4a (33)	4a (88)	5a (82)
Ph	4b (45)	4b (91)	5b (85)
4-MeC ₆ H ₄	4c (37)	4c (79)	5c (75)
4-MeOC ₆ H ₄	4d (41)	4d (90)	5d (87)
4-BrC ₆ H ₄	4e (25)	4e (77)	5e (72)
2-Тиенил	4f (55)	–	–

Схема 3

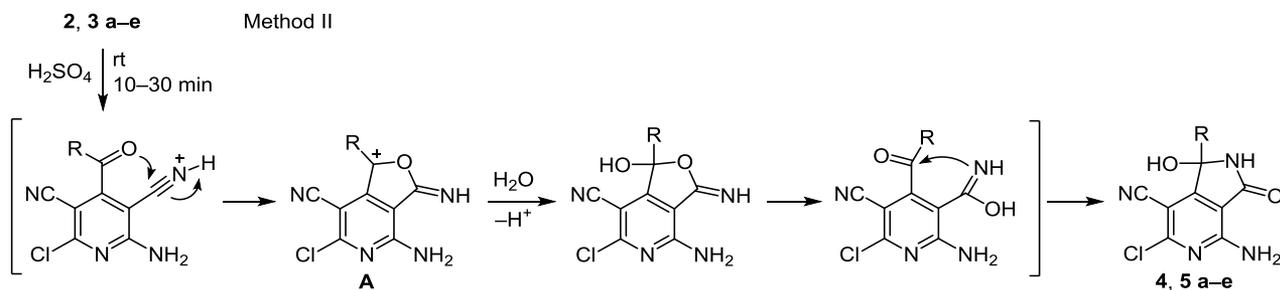
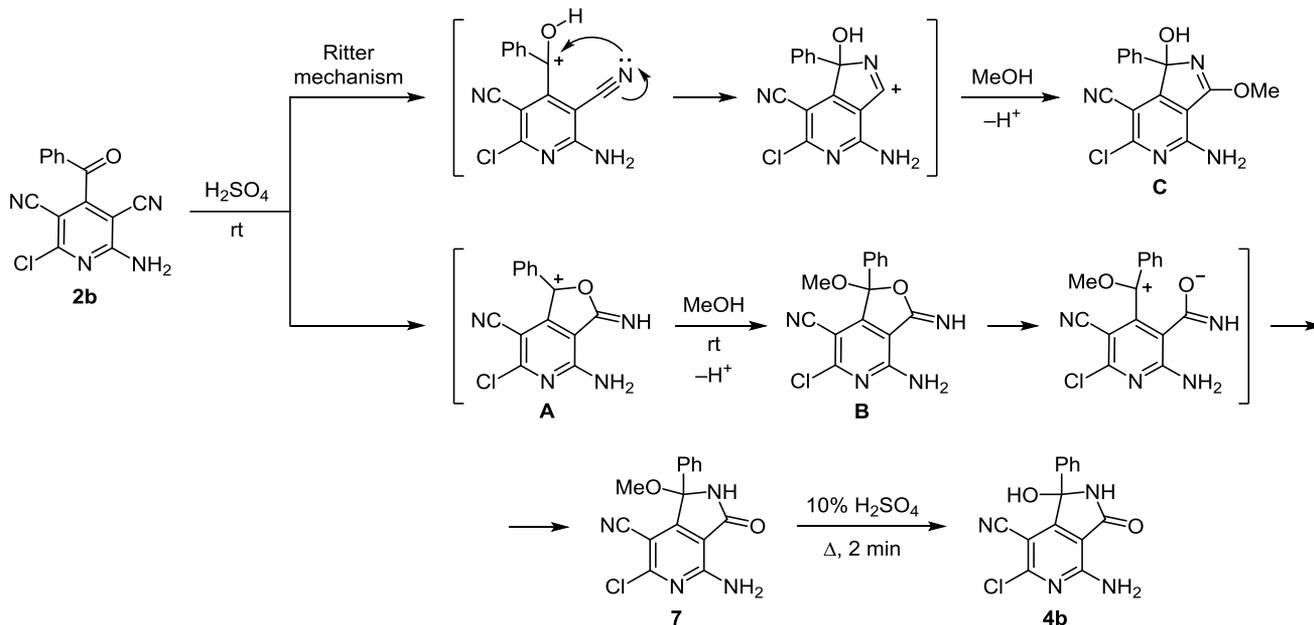


Схема 4



Ожидалось, что процесс в этом случае завершится на стадии образования иминофурана **B** (схема 4) либо пирролопиридина **C** (в случае если реализуется реакция Риттера), однако, по данным спектров ЯМР, основным продуктом был 4-амино-1-метокси-3-оксо-1-фенил-6-хлоро-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонил (**7**) (схема 4). Образование соединения **7** подтверждается также его гидролизом в пирроло[3,4-*c*]пиридин **4b** при нагревании с разбавленной H_2SO_4 .

Пирроло[3,4-*c*]пиридины **4, 5 a–e** – белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в полярных органических растворителях. Некоторые из них образуют прочные сольваты с 2-пропанолом.

Строение синтезированных соединений предложено на основании анализа спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектров и согласуется с данными ИК спектроскопии и элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H пирроло[3,4-*c*]пиридинов **4, 5 a–e** аминогруппа при пиридиновом цикле проявляется двумя уширенными синглетами в интервале 7.32–8.57 м. д. Протон гидроксильной группы в спектрах ЯМР ^1H представлен синглетом в области 6.78–8.57 м. д. Арильные заместители имеют характерные для них сигналы.

В структуре пиридинов **2, 3 a–e** в *орто*-положении к карбонильной группе расположены две нитрильные группы, поэтому априори можно ожидать образования двух позиционных изомеров **4', 5' a–e** и **4'', 5'' a–e** (рис. 1). По данным ТСХ и спектров ЯМР, реакция идет региоселективно с образованием только одного из возможных изомеров. Строение соединений **4b** и **5a** доказано методом РСА (рис. 2, 3), поэтому можно предположить общий характер процесса, при котором в гетероциклизации участвует соседняя с аминогруппой цианогруппа, что приводит к изомерам **4', 5' a–e**.

В формировании кристаллической решетки обоих соединений важную роль играют водородные связи.

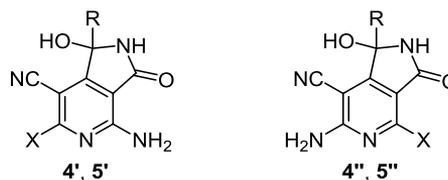


Рисунок 1. Возможные изомеры соединений **4, 5** с разным расположением аминогруппы и атома галогена относительно остальных групп.

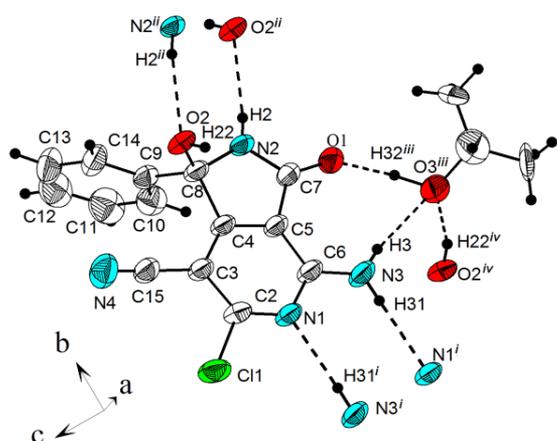


Рисунок 2. Молекулярное строение сольвата соединения **4b** с 2-пропанолом в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Коды симметрии: (i) $-x, -y, -z$; (ii) $-x, 1-y, -z$; (iii) $-1+x, y, -1+z$; (iv) $-0.5+x, 0.5-y, -0.5+z$.

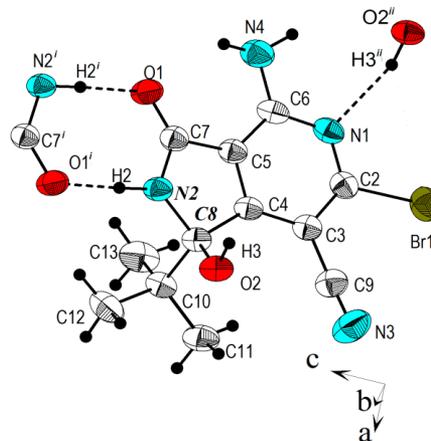


Рисунок 3. Молекулярное строение соединения **5a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью по данным PCA. Коды симметрии: (i) $-x, 1-y, 1-z$; (ii) $-x, -0.5+y, 0.5-z$.

В кристалле соединения **4b** молекулы объединяются centrosymmetric водородными связями N(2)–H(2)···O(2) (2.997 Å) с одной стороны и N(1)–H(31)···N(3) (3.039 Å) с другой. В результате формируется цепочка вдоль кристаллографической оси *b*. Связь между соседними цепочками осуществляется через водородные связи с сольватной молекулой 2-пропанола O(3)–H(32)···O(1) (2.716 Å), O(3)–H(32)···O(2) (2.682 Å) и N(3)–H(2)···O(3) (3.272 Å). В кристалле соединения **5a** молекулы образуют centrosymmetric димеры посредством водородных связей N(2)–H(2)···O(1) (2.844 Å). Кроме того, существует водородная связь между гидроксигруппой и пиридиновым атомом азота O(2)–H(3)···N(1) (2.860 Å).

Таким образом, на основе 2-ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропенидов разработаны двустадийные методы синтеза 4-амино-1-арил-6-галоген-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилов с использованием кислотного или основного катализа. Соединения, получаемые способом, основанным на последовательной обработке H₂SO₄ и водой, образуются с высокими выходами и не содержат примесей, однако этот метод имеет ограничения – его нельзя использовать для субстратов с ацидофобными заместителями. Метод с использованием основного катализа дает меньшие выходы, но полезен для получения веществ с ацидофобными заместителями, в частности с его помощью было получено тиофеновое производное.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Agilent DDR2 400 (400 и 101 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP2010S DI (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе

varioMICROcube CHN-analyzer. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9000 series II. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинах Sorbfil PTSH-AF-A-UF, элюент EtOAc, проявление в УФ свете (254 нм) или нагреванием. 2-Ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропениды **1a–f** и 2-амино-3-ароил(ацил)-6-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилы **2a–c**, **3b,c**, **6d**⁷ и **3d**⁷ получены по литературным методикам.

Синтез 2-амино-3-ароил(ацил)-6-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилов 2, 3 a–f (общая методика). Суспензию 5 ммоль пропенида **1a–f** в 50 мл 2-PrOH, нагревают до кипения и, продолжая нагрев, при перемешивании пропускают газообразный HCl или HBr до завершения реакции (15–20 мин). Затем смесь выливают в 200 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из смеси MeCN–H₂O, 1:4.

2-Амино-4-(4-бромбензил)-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил (2e). Белые кристаллы, т. разл. >275 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3201 (NH₂), 2220 (C≡N), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.83–7.89 (2H, м, H Ar); 7.93–7.99 (2H, м, H Ar); 8.46 (1H, уш. с) и 8.97 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 190.0; 160.6; 157.9; 156.0; 133.3; 132.4; 132.3; 131.5; 114.1; 113.4; 93.0; 87.0. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 364/362/360 [M]⁺ (2.8/11.7/9.0), 185/183 [C₆H₄BrCO]⁺ (98/100), 157/155 [C₆H₄Br]⁺ (12/12). Найдено, %: C 46.36; H 1.70; N 15.45. C₁₄H₆BrClN₄O. Вычислено, %: C 46.51; H 1.67; N 15.49.

2-Амино-4-[(тиофен-2-ил)карбонил]-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил (2f). Белые кристаллы, т. пл. 255–257 °C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3211 (NH₂), 2217 (C≡N), 1662 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.38 (1H, д, д, ³*J* = 4.2, ³*J* = 4.8, H Ar); 8.05 (1H, д, ³*J* = 3.8, H Ar); 8.40 (1H, д, ³*J* = 4.8, H Ar); 8.45 (1H, уш. с) и 8.97 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 182.3; 160.2; 157.2; 148.3; 141.0; 140.6; 138.0; 130.4; 115.3; 113.6; 96.2; 87.1. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 290/288 [M]⁺ (14/5), 116 (12), 111 [C₄H₃SCO]⁺ (100), 83 [C₄H₃S]⁺ (11).

Найдено, %: С 49.98; Н 1.79; N 19.51. $C_{12}H_5ClN_4OS$. Вычислено, %: С 49.92; Н 1.75; N 19.41.

2-Амино-6-бром-4-пивалоилпиридин-3,5-дикарбонитрил (3а). Белые кристаллы, т. пл. 250–252 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3224 (NH_2), 2208 ($C\equiv N$), 1665 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.29 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 8.43 (1H, уш. с) и 8.95 (1H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 208.1; 160.1; 160.0; 148.4; 116.3; 114.5; 94.6; 85.3; 45.7; 27.2. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 308/306 [M]⁺ (3/3), 116 (11), 57 [C_4H_9]⁺ (100). Найдено, %: С 46.75; Н 3.64; N 18.17. $C_{12}H_{11}BrN_4O$. Вычислено, %: С 46.93; Н 3.61; N 18.24.

2-Амино-6-бром-4-(4-бромбензил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (3е). Белые кристаллы, т. разл. >275 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3209 (NH_2), 2221 ($C\equiv N$), 1665 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.85–7.91 (2H, м, Н Ar); 7.94–8.01 (2H, м, Н Ar); 8.47 (1H, уш. с) и 9.00 (1H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 190.0; 160.2; 157.4; 148.4; 133.3; 132.4; 132.3; 131.4; 115.3; 113.5; 96.1; 87.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 408/406/404 [M]⁺ (4/9/5), 185/183 [C_6H_4BrCO]⁺ (98/100), 157/155 [C_6H_4Br]⁺ (17/17). Найдено, %: С 41.32; Н 1.51; N 13.77. $C_{14}H_6Br_2N_4O$. Вычислено, %: С 41.41; Н 1.49; N 13.80.

2-Амино-6-бром-4-[(тиофен-2-ил)карбонил]пиридин-3,5-дикарбонитрил (3ф). Белые кристаллы, т. пл. 270–272 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3213 (NH_2), 2217 ($C\equiv N$), 1667 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.38 (1H, д, д, $^3J = 4.0$, $^3J = 4.8$, Н Ar); 8.07 (1H, д, д, $^3J = 3.8$, $^4J = 0.8$, Н Ar); 8.41 (1H, д, д, $^3J = 4.8$, $^4J = 0.8$, Н Ar); 8.45 (1H, уш. с) и 8.97 (1H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 182.3; 160.2; 157.2; 148.3; 141.0; 140.6; 140.0; 130.4; 115.3; 113.5; 96.2; 87.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 334/332 [M]⁺ (10/10), 116 (9), 111 [C_4H_3SCO]⁺ (100), 83 [C_4H_3S]⁺ (13). Найдено, %: С 43.35; Н 1.55; N 16.92. $C_{12}H_5BrN_4OS$. Вычислено, %: С 43.26; Н 1.51; N 16.82.

Синтез 4-амино-1-арил-6-галоген-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрилов 4, 5 а–f (общая методика). Метод I. Суспензию 1.0 ммоль пиридина **2**, **3 а–f** и 0.1 г (2.5 ммоль) NaOH перемешивают в 3 мл смеси 2-PrOH–H₂O, 1:1, до полного растворения, затем выдерживают до завершения реакции (контроль методом ТСХ; пиридины **2**, **3 а–f** в УФ свете флуоресцируют желто-зеленым цветом, пирроло[3,4-с]пиридины **4**, **5 а–f** – синим). Затем добавляют 5 мл H₂O, нейтрализуют 5% H₂SO₄, выделившийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из смеси MeCN–H₂O, 1:2.

Метод II. Смесь 1 ммоль пиридина **2**, **3 а–e** в 1 мл конц. H₂SO₄, перемешивают при комнатной температуре до полного растворения (10–30 мин), затем добавляют 20 мл H₂O, выделившийся белый осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной среды промывных вод, сушат на воздухе и очищают перекристаллизацией.

4-Амино-1-(трет-бутил)-1-гидрокси-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4а). Белые кристаллы, т. пл. 260–265 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3365 (ОН), 3272, 3211 (NH_2), 2225 ($C\equiv N$), 1710 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.98 (9H, с,

$C(CH_3)_3$); 6.79 (1H, уш. с, ОН); 7.37 (1H, уш. с) и 8.41 (1H, уш. с, NH_2); 8.96 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 166.9; 164.3; 156.4; 155.7; 116.2; 108.9; 93.2; 92.3; 40.8; 26.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 264/262 [$M-H_2O$]⁺ (0.3/1), 238 (3), 179 (8), 57 [C_4H_9]⁺ (100). Найдено, %: С 51.53; Н 4.64; N 20.03. $C_{12}H_{13}ClN_4O_2$. Вычислено, %: С 51.35; Н 4.67; N 19.96.

4-Амино-1-гидрокси-3-оксо-1-фенил-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4б). Белые кристаллы, т. разл. >210 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3654 (ОН), 3480, 3292 (NH_2), 2213 ($C\equiv N$), 1684 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.31–7.40 (4H, м, Н Ph, ОН); 7.40–7.49 (3H, м, Н Ph, NH_A); 8.55 (1H, уш. с, NH_B); 9.44 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 167.2; 165.3; 156.5; 155.1; 138.3; 129.0; 128.6; 126.6; 113.7; 106.9; 90.3; 87.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 302/300 [M]⁺ (1/2), 284/282 [$M-H_2O$]⁺ (3/8), 103 [$PhCN$]⁺ (16), 77 [Ph]⁺ (32), 51 (100). Найдено, %: С 56.09; Н 2.99; N 18.69. $C_{14}H_9ClN_4O_2$. Вычислено, %: С 55.92; Н 3.02; N 18.63.

Соединение **4б** также получено гидролизом 4-амино-1-метокси-3-оксо-1-фенил-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрила (**7**). Суспензию 100 мг (0.3 ммоль) пирролопиридина **7** в 2 мл 10% H₂SO₄ кипятят при перемешивании в течение 2 мин, затем охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и очищают перекристаллизацией. Выход 42 мг (44%).

4-Амино-1-гидрокси-1-(4-метилфенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4с). Белые кристаллы, т. разл. >250 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3633 (ОН), 3481, 3277 (NH_2), 2216 ($C\equiv N$), 1689 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.28 (3H, с, CH_3); 7.15–7.17 (2H, м, Н Ar); 7.32–7.33 (2H, м, Н Ar); 7.35 (1H, уш. с) и 7.51 (1H, уш. с, NH_2); 7.41 (1H, с, ОН); 9.38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 167.1; 165.5; 156.5; 155.1; 138.3; 135.5; 129.2; 126.6; 117.8; 106.8; 90.4; 87.1; 21.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 316/314 [M]⁺ (0.3/1), 298/296 [$M-H_2O$]⁺ (4/12), 91 [$C_6H_4CH_3$]⁺ (100). Найдено, %: С 57.41; Н 3.50; N 17.85. $C_{15}H_{11}ClN_4O_2$. Вычислено, %: С 57.24; Н 3.52; N 17.80.

4-Амино-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4д). Белые кристаллы, т. пл. 266–268 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3657 (ОН), 3481, 3293 (NH_2), 2216 ($C\equiv N$), 1688 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.76 (3H, с, OCH_3); 6.86–6.92 (2H, м, Н Ar); 7.35–7.41 (4H, м, Н Ar, ОН, NH_A); 8.42 (1H, уш. с, NH_B); 9.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 167.0; 165.9; 159.8; 159.5; 155.1; 130.3; 128.0 (CH); 114.2 (CH); 114.0; 106.8; 90.0; 87.0; 55.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 332/330 [M]⁺ (1/2), 317/315 [$M-CH_3$]⁺ (2/7), 314/312 [$M-H_2O$]⁺ (5/15), 107 [$CH_3OC_6H_4$]⁺ (66), 57 (100). Найдено, %: С 54.52; Н 3.44; N 16.79. $C_{15}H_{11}ClN_4O_3$. Вычислено, %: С 54.48; Н 3.35; N 16.94.

4-Амино-1-(4-бромфенил)-1-гидрокси-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4е). Белые кристаллы, т. разл. >210 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3652 (ОН), 3485, 3286 (NH_2), 2218 ($C\equiv N$), 1682 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.41–7.48 (3H, м, Н Ar,

ОН); 7.52 (1H, уш. с) и 8.57 (1H, уш. с, NH₂); 7.57–7.59 (2H, м, H Ar); 9.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.0; 164.8; 156.5; 155.2; 137.8; 131.6; 129.0; 122.4; 113.7; 106.9; 90.1; 86.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 364/362/360 [M–H₂O]⁺ (2/8/6), 185/183 [C₆H₄BrCO]⁺ (26/27), 157/155 [C₆H₄Br]⁺ (30/31), 43 (100). Найдено, %: С 44.40; Н 2.10; N 14.79. C₁₄H₈BrClN₄O₂. Вычислено, %: С 44.30; Н 2.12; N 14.76.

4-Амино-1-гидрокси-3-оксо-1-(тиофен-2-ил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4f). Белые кристаллы, т. разл. >190 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3627 (ОН), 3479, 3281 (NH₂), 2219 (C≡N), 1688 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.99–7.05 (1H, м, H Ar); 7.12 (1H, д, д, ³*J* = 4.8, ³*J* = 1.0, H Ar); 7.48 (1H, уш. с) и 8.52 (1H, уш. с, NH₂); 7.54 (1H, д, д, ³*J* = 5.0, ³*J* = 1.0, H Ar); 7.63 (1H, с, ОН); 9.64 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.0; 164.1; 156.5; 147.4; 144.0; 127.1; 126.3; 125.1; 112.8; 105.1; 93.6; 86.6. Найдено, %: С 47.08; Н 2.33; N 18.22. C₁₂H₇ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 46.99; Н 2.30; N 18.27.

4-Амино-6-бром-1-(трет-бутил)-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (5a). Белые кристаллы, т. разл. >270 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3366 (ОН), 3275, 3211 (NH₂), 2225 (C≡N), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.98 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.78 (1H, уш. с, ОН); 7.37 (1H, уш. с) и 8.42 (1H, уш. с, NH₂); 8.94 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.1; 163.9; 156.3; 148.1; 117.4; 109.0; 95.6; 93.2; 40.8; 26.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 308/306 [M–H₂O]⁺ (1/1), 278 (3), 222 (8), 116 (20), 57 [C₄H₉]⁺ (100). Найдено, %: С 44.41; Н 4.13; N 17.21. C₁₂H₁₃BrN₄O₂. Вычислено, %: С 44.33; Н 4.03; N 17.23.

4-Амино-6-бром-1-гидрокси-3-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (5b). Белые кристаллы, т. разл. >270 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3649 (ОН), 3482, 3275 (NH₂), 2217 (C≡N), 1678 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.32–7.40 (5H, м, H Ph, ОН, NH_A); 7.42–7.49 (2H, м, H Ph); 8.53 (1H, уш. с, NH_B); 9.40 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.2; 165.0; 156.5; 147.3; 138.3; 129.0; 128.6; 126.6; 114.9; 107.0; 93.7; 87.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 346/344 [M]⁺ (1/1), 328/326 [M–H₂O]⁺ (11/11), 103 [PhCN]⁺ (25), 77 [Ph]⁺ (30), 51 (100). Найдено, %: С 48.81; Н 2.72; N 16.09. C₁₄H₉BrN₄O₂. Вычислено, %: С 48.72; Н 2.63; N 16.23.

4-Амино-6-бром-1-гидрокси-1-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (5c). Белые кристаллы, т. разл. >270 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3642 (ОН), 3479, 3293 (NH₂), 2217 (C≡N), 1678 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.30 (3H, с, CH₃); 7.17–7.20 (2H, м, H Ar); 7.31–7.38 (3H, м, H Ar, ОН); 7.40 (1H, уш. с) и 8.54 (1H, уш. с, NH₂); 9.38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.2; 165.1; 156.5; 147.3; 138.3; 135.3; 129.2; 126.2; 114.9; 106.9; 93.7; 87.1; 21.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 360/358 [M]⁺ (1/1), 342/340 [M–H₂O]⁺ (9/9), 91 [C₆H₄CH₃]⁺ (100). Найдено, %: С 50.24; Н 3.17; N 15.47. C₁₅H₁₁BrN₄O₂. Вычислено, %: С 50.16; Н 3.09; N 15.60.

4-Амино-6-бром-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбо-

нитрил (5d). Белые кристаллы, т. пл. 270–272 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3651 (ОН), 3478, 3294 (NH₂), 2216 (C≡N), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.75 (3H, с, CH₃); 6.88–6.93 (2H, м, H Ar); 7.32–7.44 (4H, м, H Ar, ОН, NH_A); 8.49 (1H, уш. с, NH_B); 9.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.0; 165.6; 159.8; 156.5; 155.1; 130.1; 128.0 (CH); 113.9 (CH); 113.8; 106.8; 90.2; 87.0; 55.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 376/374 [M]⁺ (1/1), 361/359 [M–CH₃]⁺ (5/5), 358/356 [M–H₂O]⁺ (16/16), 107 [CH₃OC₆H₄]⁺ (56), 43 (100). Найдено, %: С 48.12; Н 3.04; N 14.81. C₁₅H₁₁BrN₄O₃. Вычислено, %: С 48.02; Н 2.96; N 14.93.

4-Амино-6-бром-1-(4-бромфенил)-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (5e). Белые кристаллы, т. разл. >210 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3650 (ОН), 3491, 3274 (NH₂), 2220 (C≡N), 1683 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.38–7.41 (4H, м, H Ar, ОН, NH_A); 7.55–7.57 (2H, м, H Ar); 8.56 (1H, уш. с, NH_B); 9.43 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.2; 164.4; 156.5; 147.3; 137.8; 131.6; 129.0; 122.4; 114.9; 107.0; 93.5; 86.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 408/406/404 [M–H₂O]⁺ (5/10/5), 185/183 [C₆H₄BrCO]⁺ (16/16), 157/155 [C₆H₄Br]⁺ (24/25), 43 (100). Найдено, %: С 39.80; Н 1.98; N 13.12. C₁₄H₈Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 39.65; Н 1.90; N 13.21.

4-Амино-1-(трет-бутил)-1-гидрокси-3,6-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (6a). К раствору 100 мг (2.5 ммоль) NaOH в 2 мл смеси ДМСО–H₂O, 1:1, добавляют 260 мг (1 ммоль) пиридина **2a**, смесь кипятят в течение 2 мин, затем охлаждают, добавляют 5 мл H₂O, нейтрализуют 5% H₂SO₄, выделившийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из смеси MeCN–EtOH, 1:5. Выход 186 мг (71%), белые кристаллы, т. пл. 238–240 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3602 (ОН), 3270, 3212 (NH₂), 2222 (C≡N), 1705, 1691 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.99 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.52 (1H, с, ОН); 7.35 (2H, уш. с, NH₂); 8.50 (1H, с, NH); 11.40 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 168.6; 165.2; 162.1; 151.3; 115.8; 92.3; 89.1; 79.2; 40.7; 26.2. Найдено, %: С 55.04; Н 5.40; N 21.31. C₁₂H₁₄N₄O₃. Вычислено, %: С 54.96; Н 5.38; N 21.36.

4-Амино-1-метокси-3-оксо-1-фенил-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (7). Смесь 280 мг (1 ммоль) пиридина **2c** и 1 мл конц. H₂SO₄ перемешивают до полного растворения, затем добавляют 10 мл MeOH, выделившийся белый осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной среды промывных вод, сушат на воздухе и очищают перекристаллизацией из смеси MeCN–H₂O, 1:4. Выход 198 мг (63%), белые кристаллы, т. разл. >210 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3461, 3255 (NH₂), 2224 (C≡N), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.20 (3H, с, OCH₃); 7.34–7.44 (3H, м, H Ph); 7.46–7.49 (2H, м, H Ph); 7.53 (1H, уш. с) и 8.68 (1H, уш. с, NH₂); 9.40 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 167.5; 161.8; 156.5; 155.7; 137.2; 129.4; 128.8; 126.7; 113.6; 108.0; 91.5; 90.2; 50.9. Найдено, %: С 57.14; Н 3.57; N 17.71. C₁₅H₁₁ClN₄O₂. Вычислено, %: С 57.24; Н 3.52; N 17.80.

Рентгеноструктурное исследование соединений 4b, 5a. Кристаллы соединений, пригодные для РСА,

получены путем медленного испарения элюента при комнатной температуре: соединение **4b** – из смеси MeCN–2-PrOH, 1:1, соединение **5a** – из MeCN. Исследования проведены на дифрактометре STOE, детектор Pilatus100K, фокусирующая зеркальная коллимация, CuK α -излучение (λ 1.54186 Å). Для определения параметров элементарной ячейки и получения массива структурных факторов использовано программное обеспечение STOE X-Area (STOE&Cie GmbH).²⁰ Структуры соединений расшифрованы прямым методом и уточнены при помощи программы SHELX.²¹ Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода рассчитаны или определены из разностных синтезов Фурье и уточнены по модели "наездник" либо свободно в изотропном приближении. Рисунок выполнен с использованием программы DIAMOND.²² Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1523242 (соединение **4b**) и CCDC 1523243 (соединение **5a**)).

Работа выполнена в рамках стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам СП-3725.2015.4.

РСА был проведен при поддержке программы развития Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Список литературы

- Kayukov, Ya. S.; Karpov, S. V.; Bardasov, I. N.; Kayukova, O. V.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1107. [*Журн. орган. химии* **2012**, *48*, 1109.]
- Karpov, S. V.; Grigor'ev, A. A.; Kayukov, Ya. S.; Karpova, I. V.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6402.
- Grigor'ev, A. A.; Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *Synlett* **2015**, 2313.
- Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Bardasov, I. N.; Kayukova, O. V.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 405. [*Журн. орган. химии* **2011**, *47*, 412.]
- Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Kayukova, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1161. [*Журн. орган. химии* **2011**, *47*, 1144.]
- Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Bardasov, I. N.; Kayukova, O. V.; Lipin, K. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1492. [*Журн. орган. химии* **2011**, *47*, 1467.]
- Kayukov, Ya. S.; Karpov, S. V.; Kayukova, O. V.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1097. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 1116.]
- Grigor'ev, A. A.; Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Belikov, M. Yu.; Nasakin, O. E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6279.
- Kayukov, Ya. S.; Karpov, S. V.; Rizatdinov, M. M.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 707. [*Журн. орган. химии* **2013**, *49*, 724.]
- Grigor'ev, A. A.; Karpov, S. V.; Kayukov, Y. S.; Nasakin, O. E.; Gracheva, I. A.; Tafeenko, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 230. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, *53*, 230.]
- Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Giorgi, G.; Ghelardini, C.; Collina, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 779.
- Kravchenko, D. V.; Kuzovkova, Y. A.; Kysil, V. M.; Tkachenko, S. E.; Maliarchouk, S.; Okun, I. M.; Balakin, K. V.; Ivachtchenko, A. V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3680.
- Kosulina, T. P.; Kaigorodova, E. A.; Kul'nevich, V. G.; Sapunov, A. Ya.; Govorova, S. A. *Pharm. Chem. J.* **1997**, *31*, 191. [*Хим.-фарм. журн.* **1997**, *31*(4), 30.]
- Delaine, T.; Bernardes-Génisson, V.; Meunier, B.; Bernadou, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 675.
- Delaine, T.; Bernardes-Génisson, V.; Stigliani, J.-L.; Gornitzka, H.; Meunier, B.; Bernadou, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1624.
- Delaine, T.; Bernardes-Génisson, V.; Quémard, A.; Constant, P.; Meunier, B.; Bernadou, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4554.
- Broussy, S.; Bernardes-Génisson, V.; Quémard, A.; Meunier, B.; Bernadou, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10502.
- Broussy, S.; Bernardes-Génisson, V.; Coppel, Y.; Quémard, A.; Bernadou, J.; Meunier, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 670.
- Kayukov, Ya. S.; Bardasov, I. N.; Karpov, S. V.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Kayukova, O. V.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1447. [*Журн. орган. химии* **2012**, *48*, 1463.]
- <https://www.stoe.com/product/software-x-area/>
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- Brandenburg, K. *DIAMOND, Release 2.1d*; Crystal Impact GbR: Bonn, 2000.