

Аннелирование пиррольного цикла в 4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилах под действием аммиака

Артур А. Григорьев^{1*}, Яков С. Каюков¹, Анастасия Л. Никифорова¹,
Сергей В. Карпов¹, Екатерина С. Щегравина²,
Ольга В. Каюкова³, Виктор А. Тафеев⁴

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,
Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: grigorev.arth@gmail.com

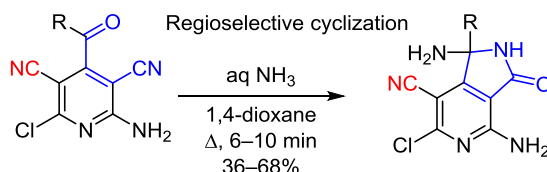
² Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород 603950, Россия; e-mail: sc-katarina@yandex.ru

³ Чувашская государственная сельскохозяйственная академия,
ул. Карла Маркса, 29, Чебоксары 428003, 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: tafeev-victor@yandex.ru

Поступило 12.11.2018

Принято 2.02.2019



R = *t*-Bu, Ph, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-thienyl

2-Амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилы под действием аммиака в водно-диоксановой среде подвергаются гетероциклизации с участием *орто*-кетонитрильного фрагмента с сохранением атома галогена. Процесс аннелирования пиррольного цикла протекает региоселективно с образованием одного позиционного изомера.

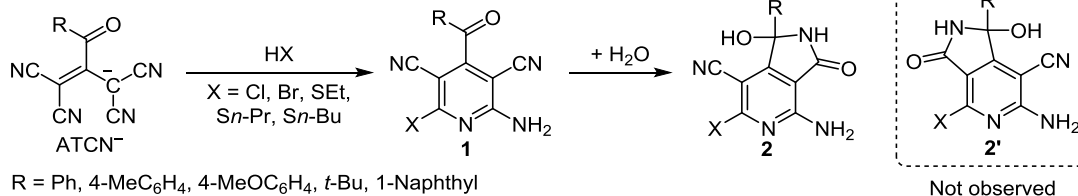
Ключевые слова: пиридин-3,5-дикарбонитрилы, гетероаннелирование, перегруппировка, региоселективность.

Производные пиридин-3,5-дикарбонитрила представляют интерес из-за наличия у некоторых из них практически значимых свойств.¹ Наиболее ценные результаты были достигнуты при разработке селективных агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов человека, направленных на лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.² Эффективность полученных производных представлена с помощью математических методов, таких как QSAR, и экспериментальных данных.³ Помимо пиридин-3,5-дикарбонитрилов с биологическими свойствами, описаны и гибридные флуоресцентные соединения, в которых пиридиновый цикл рассматривается в качестве акцептора электронной плотности системы.⁴ Благодаря простым одностадийным методам синтеза и насыщенному функциональному окружению, пиридин-3,5-дикарбонитрилы зарекомендовали себя в качестве прекурсоров конденсированных гетероциклических соединений.⁵

Ранее нами были представлены методы синтеза пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** (X = Cl, Br, SEt, *Sn*-Pr, *Sn*-Bu, схема 1), которые содержат *орто*-кетонитрильный фрагмент.⁶ Популярными в настоящее время многокомпонентными подходами, основанными на использовании малонитрила⁷ и цианотиоацетамида,⁸ не позволяют синтезировать такие пиридины, поэтому в качестве исходного сырья были использованы 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропеныды (ATCN). Галогенопроизводные **1** были получены при использовании сухого газообразного HCl (X = Cl) или HBr (X = Br),^{6a} алкилсульфанилзамещенные пиридины (X = SEt, *Sn*-Pr, *Sn*-Bu) получены при действии на ATCN⁻ алифатических тиолов в среде ДМСО в присутствии NaH.^{6b}

Введение *орто*-кетонитрильного фрагмента в пиридин-3,5-дикарбонитрилы увеличивает синтетический потенциал этих строительных блоков за счет возможности участия связи [c] в реакциях гетероаннелирования.

Схема 1



На примере присоединения молекулы воды к пиридин-3,5-дикарбонитрилу **1** было продемонстрировано, что процесс циклизации протекает региоселективно с образованием одного из возможных позиционных изомеров **2** (схема 1).⁹

Для более подробного исследования процесса гетероциклизации, а также с целью разработки селективной методики синтеза пирроло[3,4-*c*]пиридиновых систем нами проводятся исследования реакций пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** с нуклеофильными реагентами различной природы. В настоящей работе приведены результаты, полученные при использовании аммиака в качестве атакующей частицы по отношению к пиридин-3,5-дикарбонитрилам **1**, содержащим в положении 2 атом хлора.

Объекты исследования – пиридин-3,5-дикарбонитрилы **1a–h** – в своем составе содержат несколько электроноакцепторных групп, что благоприятствует реакциям ароматического нуклеофильного замещения галогена. Подобные процессы описаны достаточно подробно в близких по структуре соединениях.¹⁰ Поэтому нами было сделано предположение, что взаимодействие на начальном этапе должно сопровождаться образованием диамина **3**. Однако после исследования реакционных смесей и выделенных продуктов было установлено, что превращение реализуется по альтернативному пути с участием *орто*-кетонитрильного фрагмента, атом галогена при этом сохраняется. Продуктами реакции являются 1,4-диамино-1-арил(алкил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилы **4a–h** (схема 2).

Схема 2

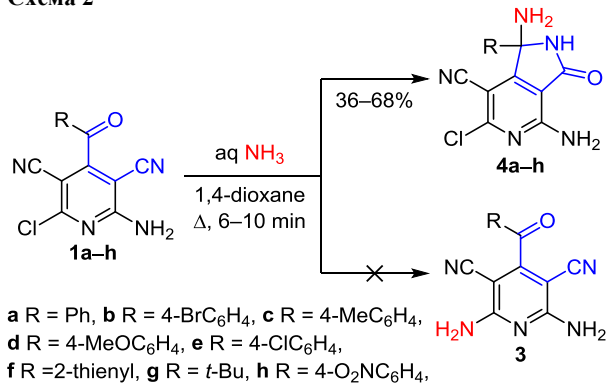


Схема 3

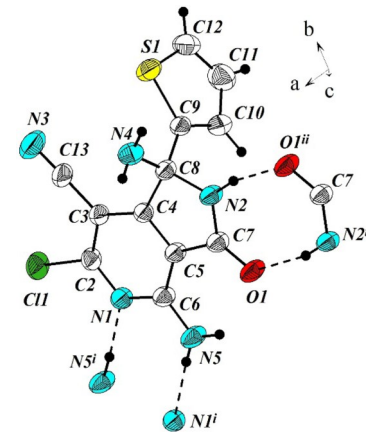
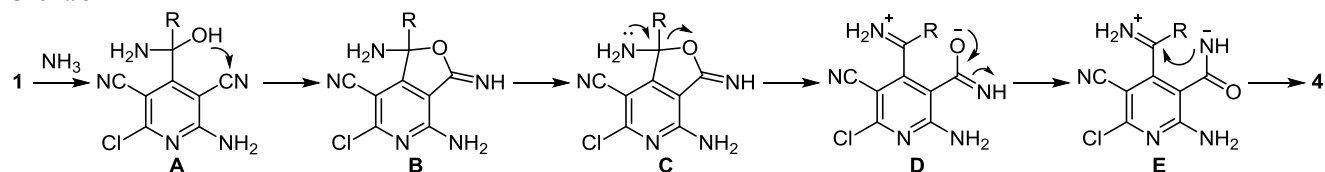


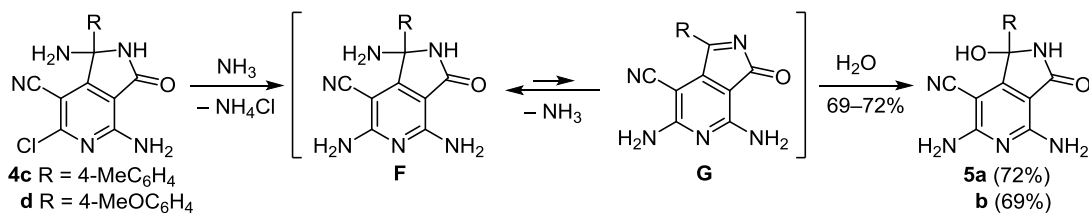
Рисунок 1. Молекулярное строение соединения **4f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Попытки целенаправленного синтеза диамина **3** не привели к ожидаемому результату, что, видимо, связано с недостаточной нуклеофильностью аммиака в реакции замещения галогена в соединениях **1**. Варьирование условий реакций не позволило решить эту проблему, так как приводило к образованию смесей, из которых индивидуальные соединения выделить не удалось.

Структуры соединений **4a–h** были охарактеризованы с помощью ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии. Согласно спектральным данным, превращение пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1a–h** в продукты **4a–h** реализуется региоселективно с образованием одного позиционного изомера, структура которого была определена с помощью метода PCA на примере соединения **4f** (рис. 1).

Предполагаемая схема превращения пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1a–h** в соединения **4a–h** включает нуклеофильное присоединение молекулы аммиака по карбонильной группе пиридин-3,5-дикарбонитрила **1a–h** с образованием аминаля **A**. Процесс внутримолекулярной гетероциклизации пространственно сближенных гидроксильной и циановой групп аминаля **A** приводит к фууро[3,4-*c*]пиридиновому производному **B**. Последний в своем составе содержит фрагмент иминолактона, который в условиях реакции подвергается перегруппировке (через промежуточные структуры **C**, **D**, **E**) в лактам **4** (схема 3).

Схема 4



В соединениях **4c,d** становится возможным замещение атома хлора на аминогруппу. Однако, как было установлено, это превращение сопровождается замещением аминальной аминогруппы на гидроксильную с образованием гидроксилактамного цикла – соединений **5a,b** (схема 4). Образование промежуточных производных **F** и **G** мы предположили при исследовании реакционной смеси методом ЯМР. К сожалению, выделить их в индивидуальном виде нам не удалось.

Все синтезированные производные пирроло[3,4-*c*]-пиридина **4a–h** и **5a,b** являются родственными структурами с низкой растворимостью во многих органических растворителях (EtOAc, *i*-PrOH, MeCN, EtOH), поэтому образование смесей продуктов создает достаточно серьезные проблемы при их разделении и очистке. Во избежание подобных моментов на каждой стадии нами проводился контроль взаимодействия методом ТСХ (элюент EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1), и продукты были выделены после полной конверсии исходного субстрата.

Таким образом, нами показано, что 2-амино-4-ацил-6-хлоропиридин-3,5-дикарбонитрилы при действии аммиака циклизуются с участием *орто*-кетонитрильного фрагмента с сохранением атома галогена. Реакция циклизации протекает региоселективно с образованием одного позиционного изомера, структура которого была определена методом РСА. Замещение атома галогена на аминогруппу возможно после превращения карбонильной группы. Полученные на данном этапе работы результаты планируется использовать для разработки селективной методики синтеза пирроло[3,4-*c*]-пиридиновых систем со сложным функциональным окружением.

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 ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – сигнал растворителя (2.50 м. д. для ядер ¹H и 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (элюент EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1), проявление в УФ свете (254/365 нм), в парах иода или термическим разложением.

Исходные пиридин-3,5-дикарбонитрилы **1a–h** получены по известной методике из соответствующих 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов калия.^{6a,9b}

Синтез 1,4-диамино-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилов 4a–h (общая методика). К раствору 1 ммоль пиридин-3,5-дикарбонитрила **1a–h** в 5 мл 1,4-диоксана добавляют 3 мл 25% водного NH₃. Полученный раствор кипятят при перемешивании в колбе с обратным холодильником в течение 6–10 мин (контроль методом ТСХ), после чего охлаждают и упаривают при пониженном давлении. Сухой остаток очищают кристаллизацией из MeCN.

1,4-Диамино-3-оксо-1-фенил-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (4a). Выход 186 мг (62%), белые кристаллы, т. пл. 256–257 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3396, 3145 (NH₂), 2225 (C≡N), 1689 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.10 (2H, с, NH₂); 7.32–7.47 (4H, м, 3H Ar, NH₂); 7.53–7.57 (2H, м, H Ar); 8.47 (1H, уш. с, NH₂); 9.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 76.0; 90.3; 107.1; 113.6; 126.5; 128.3; 128.4; 138.8; 154.0; 156.2; 166.0; 166.4. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 301 [M(³⁷Cl)]⁺ (3), 299 [M(³⁵Cl)]⁺ (9), 285 [M(³⁷Cl)–NH₂]⁺ (4), 283 [M(³⁵Cl)–NH₂]⁺ (13), 256 [M(³⁷Cl)–CONH]⁺ (3), 254 [M(³⁵Cl)–CONH]⁺ (8), 247 [M–Cl–NH₃]⁺ (15), 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (29), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (82), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (3), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (9), 116 (13), 104 (44), 90 (59), 77 (100). Найдено, %: C 56.09; H 3.35; N 23.23. C₁₄H₁₀ClN₅O₂. Вычислено, %: C 56.10; H 3.36; N 23.37.

1,4-Диамино-1-(4-бромфенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (4b). Выход 201 мг (53%), белые кристаллы, т. пл. 252–254 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390, 3148 (NH₂), 2220 (C≡N), 1688 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.14 (2H, с, NH₂); 7.42 (1H, уш. с, NH₂); 7.48–7.52 (2H, м, H Ar); 7.55–7.60 (2H, м, H Ar); 8.49 (1H, уш. с, NH₂); 9.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 75.6; 90.2; 107.1; 113.6; 121.8; 129.0; 131.2; 138.3; 154.6; 156.2; 165.4; 166.4. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 377 [M]⁺ (2), 361 [M–NH₂]⁺ (5), 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (18), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (35), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (12), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (17), 90 (35), 71 (67), 57 (100). Найдено, %: C 44.32; H 2.39; N 18.46. C₁₄H₉BrClN₅O. Вычислено, %: C 44.41; H 2.40; N 18.50.

1,4-Диамино-3-оксо-1-(*пара*-толил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (4c). Выход 176 мг (56%), белые кристаллы, т. пл. 253–254 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3379, 3148 (NH₂), 2225 (C≡N), 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.29 (3H, с, CH₃); 3.05 (2H, с, NH₂); 7.15–7.19 (2H, м, H Ar); 7.39 (1H, уш. с, NH₂); 7.41–7.45 (2H, м, H Ar); 8.45 (1H, уш. с,

NH₂); 9.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.5; 75.9; 90.3; 107.0; 113.7; 126.9; 128.8; 135.8; 137.7; 154.5; 156.2; 166.2; 166.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 315 [M(³⁷Cl)]⁺ (9), 313 [M(³⁵Cl)]⁺ (22), 299 [M(³⁷Cl)–NH₂]⁺ (11), 297 [M(³⁵Cl)–NH₂]⁺ (29), 261 [M–Cl–NH₃]⁺ (15), 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (33), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (100), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (14), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (32), 118 (40), 91 (67). Найдено, %: С 57.26; Н 3.88; N 22.26. C₁₅H₁₂ClN₅O. Вычислено, %: С 57.42; Н 3.86; N 22.32.

1,4-Диамино-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4d). Выход 218 мг (66%), белые кристаллы, т. пл. 210–212 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3385, 3157 (NH₂), 2223 (C≡N), 1681 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.04 (2H, с, NH₂); 3.75 (3H, с, OCH₃); 7.39 (1H, уш. с, NH₂); 7.44–7.50 (2H, м, H Ar); 7.89–7.94 (2H, м, H Ar); 8.44 (1H, уш. с, NH₂); 9.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 55.2; 75.8; 90.3; 106.9; 113.6; 113.7; 127.9; 130.7; 154.5; 156.2; 159.3; 166.3; 166.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 331 [M(³⁷Cl)]⁺ (1), 329 [M(³⁵Cl)]⁺ (6), 314 [M(³⁷Cl)–NH₂]⁺ (7), 312 [M(³⁵Cl)–NH₂]⁺ (12), 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (6), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (18), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (10), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (17), 153 (11), 151 (23), 90 (100). Найдено, %: С 54.49; Н 3.69; N 21.18. C₁₅H₁₂ClN₅O₂. Вычислено, %: С 54.64; Н 3.67; N 21.24.

1,4-Диамино-3-оксо-6-хлор-1-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4e). Выход 197 мг (59%), белые кристаллы, т. пл. 287–288 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3398, 3153 (NH₂), 2226 (C≡N), 1681 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.15 (2H, с, NH₂); 7.40–7.46 (3H, м, 2H Ar, NH₂); 7.55–7.59 (2H, м, H Ar); 8.49 (1H, уш. с, NH₂); 9.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 75.6; 90.2; 107.1; 113.6; 128.3; 128.7; 133.2; 137.9; 154.7; 156.3; 165.5; 166.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 333 [M]⁺ (9), 316 [M–NH₂]⁺ (16), 281 (24), 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (29), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (100), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (13), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (33), 153 (18), 151 (45). Найдено, %: С 50.19; Н 2.74; N 20.90. C₁₄H₉Cl₂N₅O. Вычислено, %: С 50.32; Н 2.71; N 20.96.

1,4-Диамино-3-оксо-1-(тиофен-2-ил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4f). Выход 162 мг (53%), белые кристаллы, т. пл. 215–216 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3387, 3146 (NH₂), 2228 (C≡N), 1681 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.25 (2H, с, NH₂); 7.03 (1H, д, д, ³*J* = 4.7, ³*J* = 3.5, H Ar); 7.27 (1H, д, ³*J* = 3.5, H Ar); 7.41 (1H, уш. с, NH₂); 7.51 (1H, д, ³*J* = 4.7, H Ar); 8.48 (1H, уш. с, NH₂); 9.31 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 74.4; 90.2; 106.3; 113.6; 126.7; 126.8; 127.3; 144.2; 154.8; 156.2; 165.2; 165.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 307 [M(³⁷Cl)]⁺ (5), 305 [M(³⁵Cl)]⁺ (11), 291 [M(³⁷Cl)–NH₂]⁺ (8), 289 [M(³⁵Cl)–NH₂]⁺ (23), 272 (21); 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (5), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (12), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (6), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (16), 111 (100). Найдено, %: С 47.00; Н 2.66; N 22.84. C₁₂H₈ClN₅OS. Вычислено, %: С 47.14; Н 2.64; N 22.91.

1,4-Диамино-1-трет-бутил-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4g). Выход 101 мг (36%), белые кристаллы, т. пл. 264–265 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3396, 3142 (NH₂), 2224

(C≡N), 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.98 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.63 (2H, с, NH₂); 7.35 (1H, с, NH₂); 8.32 (1H, уш. с, NH₂); 8.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 28.1; 40.4; 81.3; 92.2; 109.1; 115.9; 155.2; 156.0; 164.9; 166.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 249 [M(³⁷Cl)–CONH]⁺ (2), 247 [M(³⁵Cl)–CONH]⁺ (3), 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (36), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (100), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (11), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (31), 57 (93). Найдено, %: С 51.36; Н 5.06; N 24.96. C₁₂H₁₄ClN₅O. Вычислено, %: С 51.53; Н 5.04; N 25.04.

1,4-Диамино-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (4h). Выход 234 мг (68%), белые кристаллы, т. пл. 239–240 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3377, 3153 (NH₂), 2228 (C≡N), 1691 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.30 (2H, с, NH₂); 7.48 (1H, уш. с, NH₂); 7.81–7.85 (2H, м, H Ar); 8.21–8.26 (2H, м, H Ar); 8.54 (1H, уш. с, NH₂); 9.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 75.6; 90.2; 107.3; 113.5; 123.4; 128.4; 146.1; 147.5; 154.7; 156.3; 164.8; 166.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 346 [M(³⁷Cl)]⁺ (2), 344 [M(³⁵Cl)]⁺ (6), 329 [M(³⁷Cl)–NH₂]⁺ (15), 327 [M(³⁵Cl)–NH₂]⁺ (25), 301 (3), 299 (8); 224 [M(³⁷Cl)–Ar]⁺ (26), 222 [M(³⁵Cl)–Ar]⁺ (67), 207 [M(³⁷Cl)–Ar–NH₃]⁺ (12), 205 [M(³⁵Cl)–Ar–NH₃]⁺ (23), 153 (23), 151 (74), 90 (100). Найдено, %: С 48.77; Н 2.62; N 24.21. C₁₄H₉ClN₆O₃. Вычислено, %: С 48.78; Н 2.63; N 24.38.

Синтез 4,6-диамино-1-арил-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрилов 5a,b (общая методика). К раствору 0.5 ммоль пирроло-[3,4-с]пиридина **4c,d** в 2 мл 1,4-диоксана добавляют 2 мл 25% водного NH₃. Полученный раствор кипятят при перемешивании в колбе с обратным холодильником в течение 2–3 сут (контроль методом ТСХ), после чего охлаждают и упаривают при пониженном давлении. Сухой остаток очищают кристаллизацией из MeCN.

4,6-Диамино-1-гидрокси-3-оксо-1-(пара-толил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (5a). Выход 106 мг (72%), белые кристаллы, т. пл. 269–270 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3349, 3177 (NH₂, NH, OH), 2210 (C≡N), 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.29 (3H, с, CH₃); 6.67 (1H, уш. с, NH₂); 6.86 (2H, с, NH₂); 7.03 (1H, уш. с, NH₂); 7.13–7.17 (2H, м, H Ar); 7.30–7.34 (3H, м, H Ar, OH); 8.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 72.4; 86.5; 98.0; 115.3; 126.0; 128.5; 136.7; 137.3; 156.7; 162.9; 165.3; 168.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 295 [M]⁺ (45), 278 [M–OH]⁺ (25), 277 [M–H₂O]⁺ (26), 204 [M–Ar]⁺ (33); 186 [M–Ar–H₂O]⁺ (41), 160 (30), 132 (56); 119 [ArCO]⁺ (83); 91 [Ar]⁺ (100). Найдено, %: С 61.02; Н 4.45; N 23.92. C₁₅H₁₃N₅O₂. Вычислено, %: С 61.01; Н 4.44; N 23.72.

4,6-Диамино-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (5b). Выход 108 мг (69%), белые кристаллы, т. пл. 251–253 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3424, 3340, 3146 (NH₂, NH, OH), 2209 (C≡N), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.75 (3H, с, OCH₃); 6.68 (1H, уш. с, NH₂); 6.88 (2H, с, NH₂); 6.89–6.91 (2H, м, H Ar); 6.99 (1H, с, OH); 7.35–7.37 (3H, м, H Ar, NH₂); 8.70 (1H, с, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.1; 72.3; 86.3; 97.9; 113.3; 115.3; 127.4; 131.5; 156.7; 159.0; 162.9; 165.4; 168.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 $[\text{M}]^+$ (22), 294 $[\text{M}-\text{OH}]^+$ (14), 293 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (18), 204 $[\text{M}-\text{Ar}]^+$ (12); 186 $[\text{M}-\text{Ar}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (11), 135 $[\text{ArCO}]^+$ (100); 107 $[\text{Ar}]^+$ (57). Найдено, %: С 57.88; Н 4.23; N 22.73. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57.87; Н 4.21; N 22.50.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4f проведено с использованием дифрактометра Pilatus 100K STOE (MoK α -излучение). Сбор данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки, обработка дифракционных данных проведены посредством пакета программ STOE X-Area.¹¹ Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием раствора соединения **4f** в 1,4-диоксане. Структура расшифрована с использованием программы SHELXS-97.¹² Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1877753). Рисунок выполнен с использованием программы DIAMOND.¹³

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-33-01204 мол. а).

PCA выполнен при поддержке программы развития Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Список литературы

- (a) Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; Kireev, A. S.; Kornienko A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 899. (b) Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M. Yu.; Magedov, I. V.; Kornienko A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3443.
- (a) Louvel, J.; Guo, D.; Soethoudt, M.; Mocking, T. A. M.; Lenselink, E. B.; Mulder-Krieger, T.; Heitman, L. H.; IJzerman, A. P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 681. (b) Meibom, D.; Albrecht-Kupper, B.; Diedrichs, N.; Hubsch, W.; Kast, R.; Kramer, T.; Krenz, U.; Lerchen, H.-G.; Mittendorf, J.; Nell, P. G.; Susmeier, F.; Vakalopoulos, A.; Zimmermann, K. *ChemMedChem* **2017**, 12, 728.
- (a) Mais, F.-J.; Heilman, W.; Olenik, B.; Keil, B.; Becker, G.; Meibom, D.; Kuhlmann, T. US Patent 20180155336A1. (b) Rodriguez, D.; Gao, Z.-G.; Moss, S. M.; Jacobson, K. A.; Carlsson, J. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, 55, 550.
- (a) Soumya, T. V.; Muhammed Ajmal, C.; Bahulayan, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 450. (b) Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. U.; Chunikhin, S. S.; Tafeenko, V. A.; Ershov, O. V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3919.
- Ibrahim, D. A.; Ismail, N. S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5825.
- (a) 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, 1492.] (b) Grigor'ev, A. A.; Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Belikov, M. Yu.; Nasakin, O. E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6279. (c) Grigor'ev, A. A.; Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Nasakin, O. E.; Gracheva, Iu. A.; Tafeenko, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 230. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53, 230.] (d) 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.; Shtyrlin, N. V.; Gabbasova, R. R.; Zeldi, M. I.; Grishaev, D. Yu.; Gnezdilov, O. I.; Balakin, K. V.; Nasakin, O. E.; Shtyrlin, Yu. G. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 2288.
- Attia, A. M. E.; Ismail, A. E.-H. A. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1749.
- (a) Grigor'ev, A. A.; Karpov, S. V.; Kayukov, Ya. S.; Gracheva, Iu. A.; Tafeenko, V. A. *Synlett* **2017**, 1592. (b) Kayukov, Ya. S.; Karpov, S. V.; Grigor'ev, A. A.; Nikiforova, A. L.; Nasakin, O. E.; Shchegravina, E. S.; Kayukova, O. V.; Tafeenko, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 568. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53, 568.]
- Maksimova, V. N.; Ershov, O. V.; Lipin, K. V.; Eremkin, A. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 426. [*Журн. орган. химии* **2012**, 48, 429.]
- STOE & Cie, X-Area, Version 1.30; Stoe & Cie GmbH: Darmstadt, 2005.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
- Brandenburg, K. *DIAMOND, Release 2.1d*; Crystal Impact GbR: Bonn, 2000.