ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 6, с. 971–974

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.823

СИНТЕЗ 1-АЛКОКСИ-4-АМИНО-3,6-ДИОКСО-1-ФЕНИЛ-2,3,5,6-ТЕТРАГИДРО-1*H*-ПИРРОЛО-[3,4-*c*]ПИРИДИН-7-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2020 г. Я. С. Каюков[a], *, А. А. Григорьев[a], С. В. Карпов[a], О. В. Каюкова[b], **

[a] *ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский пр. 15*
**e-mail: kaukovyakov@mail.ru*
[b] *ФГБОУ ВО «Чувашская государственная сельскохозяйственная академия», 428003, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Карла Маркса 29*
***e-mail: olgakajukova@mail.ru*

Поступила в редакцию 08 марта 2020 г.
После доработки 11 марта 2020 г.
Принята к публикации 16 марта 2020 г.

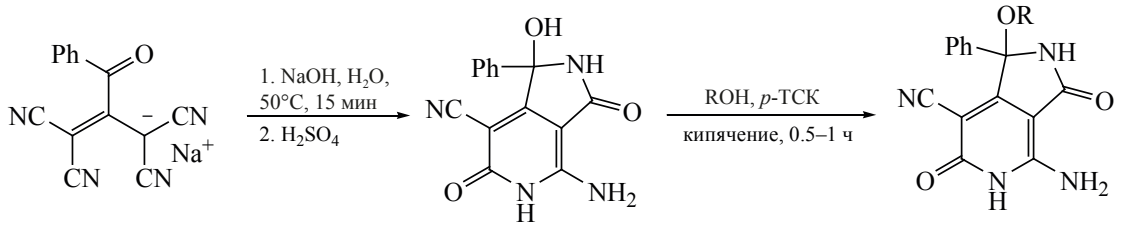
1-Алкокси-4-амино-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилы были синтезированы взаимодействием 4-амино-1-гидрокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилов со спиртами при кислотном катализе с высокими выходами.

Ключевые слова: пиридин, спирт, пирроло[3,4-*c*]пиридин, полуаминаль.

DOI: 10.31857/S0514749220060166

Производные изоиндолин-3-она и 5-азаизоиндолин-3-она изучаются в качестве потенциальных лекарственных веществ, так как проявляют различную биологическую активность. Среди них обнаружены ингибиторы SYK (противоопухолевая активность) [1], MDM2 (апоптотическая активность) [2] и InhA (противотуберкулезная активность) [3]. Ранее нами было показано, что тетрацианопропениды **1** являются удобными предшественниками для построения полифункциональных производных с пирроло[3,4-*c*]пиридиновым скелетом, содержащих в своей структуре полуаминальный фрагмент [4]. С целью дальнейшей модификации мы исследовали возможность замещения гидроксила полуаминального фрагмента на алкоксигруппу. Такая замена может быть полезной для повышения липофильности этих соединений. Из литературных источников известны различные способы дегидроксиалкоксилирования в таких системах, в частности применяли катализ действием I_2 [5], $SOCl_2$ [3], MsCl [6] в присутствии триэтиламина, а также HCl [7] и сульфокамфорной кислотой [8]. В качестве объекта исследования мы использовали пиридон 2 – продукт взаимодействия пропенида **1** с NaOH [4a], который вводили в реакцию со спиртами в присутствии H_2SO_4 или *p*-ТСК и в избытке спирта в качестве растворителя. Установлено, что при кипячении, и использовании эквимольного количества кислоты, реакция протекает в течение 0.5–1 ч. 4-Амино-1-алкокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилы **3a–f** выделены с выходами 53–77% (схема 1).

Схема 1.



1 **2** **3a–f**

3, R = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), *i*-Pr (**d**), *н*-Bu (**e**), *i*-Bu (**f**).

Структура синтезированных соединений установлена по данным ИК, ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C спектроскопии и масс спектрометрии.

4-Амино-1-метокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,-5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (3a). Смесь 0.564 г (0.002 моль) пиридона **2**, 5 мл MeOH и 0.034 г (0.0002 моль) *p*-ТСК кипятили с обратным холодильником до завершения реакции по ТСХ (элюент AcOEt–EtOH, 9:1). Растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали из смеси MeCN H_2O. Выход 0.456 г (77%), белый порошок, т.пл. 207–209°C(разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3401, 3301, 3182, 3164 (NH, NH_2), 2222 (CN), 1692, 1638 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.22 с (3H, CH_3), 7.30–7.70 м (7H, $5H_{аром}$ + NH_2), 8.83 с (1H, $NH_{пиррол}$), 11.49 уш.с (1H, $NH_{пиридон}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 50.6 (CH), 80.7, 91.6, 93.6, 114.9, 126.6 (CH), 128.6 (CH), 129.1, 138.5, 151.8, 162.2, 165.1, 167.6. Масс спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 296 (12) $[M]^+$, 265 (48) $[M – OCH_3]^+$, 248 (17), 187 (17), 57 (100). Найдено, %: C 60.87; H 4.06; N 18.86. $C_{15}H_{12}N_4O_3$. Вычислено, %: C 60.81; H 4.08; N 18.91. *M* 296.09.

Соединения **3b–f** получали аналогично, используя соответствующий спирт.

4-Амино-1-этокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,-5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (3b). Выход 0.347 г (56%), белый порошок, т.пл. 199–201°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3439, 3381, 3207, 3198 (NH, NH_2), 2220 (CN), 1704, 1614 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.24 т (3H, CH_3, ^3J 7.1 Гц), 3.23–3.31 м (1H, OCH_2), 3.51–3.59 (1H, OCH_2), 7.30–7.65 м (7H, $5H_{аром}$ + NH_2), 8.85 с (1H, $NH_{пиррол}$), 11.47 уш.с (1H, $NH_{пиридон}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 15.6 (CH), 58.8 (CH), 80.6, 91.2, 93.5, 114.9, 126.6 (CH), 128.6 (CH), 129.1, 138.8, 151.9, 162.3, 165.8, 167.6. Масс спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 310 (10) $[M]^+$, 265 (100) $[M – OC_2H_5]^+$, 248 (22), 149 (46), 77 (71). Найдено, %: C 61.88; H 4.57; N 18.03. $C_{16}H_{14}N_4O_3$. Вычислено, %: C 61.93; H 4.55; N 18.06. *M* 310.11.

4-Амино-1-пропокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (3c). Выход 0.395 г (61%), белый порошок, т.пл. 196–198°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3513, 3437, 3306, 3244 (NH, NH_2), 2224 (CN), 1710, 1661 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.98 т (3H, CH_3, ^3J 7.3 Гц), 1.60–1.67 м (2H, CH_2), 3.13–3.19 м (1H, OCH_2), 3.45–3.51 м (1H, OCH_2), 7.20–7.70 м (7H, $5H_{аром}$ + NH_2), 8.85 с (1H, $NH_{пиррол}$), 11.48 уш.с (1H, $NH_{пиридон}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.3 (CH), 23.0 (CH), 64.5 (CH), 80.7, 91.0, 93.4, 114.9, 126.6 (CH), 128.6 (CH), 129.1, 138.8, 151.7, 162.3, 165.6, 167.5. Масс спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 324 (5) $[M]^+$, 265 (27) $[M – OC_3H_7]^+$, 149 (14), 57 (100). Найдено, %: C 62.91; H 4.99; N 17.25. $C_{17}H_{16}N_4O_3$. Вычислено, %: C 62.95; H 4.97; N 17.27. *M* 324.12.

4-Амино-1-изопропокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (3d). Выход 0.343 г (53%), белый порошок, т.пл. 198–200°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3513, 3406, 3279 (NH, NH_2), 2219 (CN), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.18 д (3H, CH_3, ^3J 6.1 Гц), 1.22 д (3H, CH_3, ^3J 5.8 Гц), 3.67–3.75 м (1H, OCH_2), 7.32–7.65 м (7H, $5H_{аром}$ + NH_2), 8.93 с (1H, $NH_{пиррол}$), 11.50 уш.с (1H, $NH_{пиридон}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.9 (CH), 25.1 (CH), 62.5 (CH), 62.4 (CH), 67.0 (CH), 80.9, 91.0, 93.6, 115.2, 126.6 (CH), 128.5 (CH), 129.0, 139.3, 151.5, 162.3, 166.3, 167.3. Масс спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 324 (8.4) $[M]^+$, 265 (100) $[M – OC_3H_7]^+$, 248 (19.7), 205 (16.4), 105

(24.2), 77 (48.8). Найдено, %: C 62.93; H 4.98; N 17.24. $C_{17}H_{16}N_4O_3$. Вычислено, %: C 62.95; H 4.97; N 17.27. *M* 324.12.

4-Амино-1-*н*-бутокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (3e). Выход 0.453 г (67%), белый порошок, т.пл. 197–199°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3407, 3279, 3244 (NH, NH_2), 2219 (CN), 1709, 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.91 т (3H, CH_3, ^3J 7.3 Гц), 1.45 нонет (2H, CH_2, ^3J 7.3 Гц), 1.56–1.65 м (2H, CH_2), 3.16–3.24 м (1H, OCH_2), 3.48–3.55 м (1H, OCH_2), 7.30–7.60 м (7H, $5H_{аром}$ + NH_2), 8.84 с (1H, $NH_{пиррол}$), 11.48 уш.с (1H, $NH_{пиридон}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.2 (CH), 19.4 (CH), 31.8 (CH), 62.4 (CH), 80.7, 91.0, 93.4, 114.8, 126.6 (CH), 128.6 (CH), 129.1, 138.8, 151.7, 162.2, 165.7, 167.5. Масс спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 338 (7) $[M]^+$, 265 (91) $[M – OC_4H_9]^+$, 248 (26), 105 (23), 57 (100). Найдено, %: C 63.93; H 5.37; N 16.51. $C_{18}H_{18}N_4O_3$. Вычислено, %: C 63.89; H 5.36; N 16.56. *M* 338.14.

4-Амино-1-изобутокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (3f). Выход 0.480 г (71%), белый порошок, т.пл. 179–181°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3423, 3266, 3248 (NH, NH_2), 2218 (CN), 1710, 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.95 д (3H, CH_3, ^3J 6.7 Гц), 0.98 д (3H, CH_3, ^3J 6.7 Гц), 1.91 септет (1H, CH, ^3J 6.6 Гц), 2.93–2.99 м (1H, CH_2), 3.30–3.33 м [1H (частично в воде), OCH_2], 7.30–7.60 м (7H, $5H_{аром}$ + NH_2), 8.83 с (1H, $NH_{пиррол}$), 11.50 уш.с (1H, $NH_{пиридон}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.8 (CH), 20.0 (CH), 28.6 (CH), 69.1 (CH), 80.7 (CH), 90.9, 93.4, 114.9, 126.6 (CH), 128.6 (CH), 129.1, 138.9, 151.8, 162.3, 165.5, 167.5. Масс спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 338 (7) $[M]^+$, 265 (48) $[M – OC_4H_9]^+$, 248 (12), 105 (16), 57 (100). Найдено, %: C 63.90; H 5.37; N 16.52. $C_{18}H_{18}N_4O_3$. Вычислено, %: C 63.89; H 5.36; N 16.56. *M* 338.14.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинах Sorbfil PTSH-AF-A-UF, проявление УФ-свет (254 и 365 нм), термическое разложение. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 при рабочих частотах 400 МГц и 101 МГц соответственно, растворитель – ДМСО-d_6, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE(электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICROcube CHN-analyzer. Температуры плавления были определены с использованием Electrothermal IA 9000 series II. 4-Амино-1-гидрокси-3,6-диоксо-1-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил **2** получен по литературным методикам [4a].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01204 мол_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lam B., Arikawa Y., Cramlett J., Dong Q., de Jong R., Feher V., Grimshaw C.E., Farrell P.J., Hoffman I.D., Jennings A., Jones B., Matuszkiewicz J., Miura J., Miyake H., Natala S.R., Shi L., Takahashi M., Taylor E., Wyrick C., Yano J., Zalevsky J., Nie Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2016**, *26*, 5847–5950. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.087
2. Grigoreva T.A., Novikova D.S., Petukhov A.V., Gureev M.A., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2017**, *27*, 5197–5202. doi 10.1016/j.bmcl.2017.10.049
3. Deraeve C., Dorobantu I.M., Rebbah F., Le Quéméner F., Constant P., Quémard A., Bernardes-Génisson V., Bernadou J., Pratviel G. *Bioorg. Med. Chem*. **2011**, *19*, 6225–6232. doi 10.1016/j.bmc.2011.09.017
4. (а) Каюков Я.С., Бардасов И.Н., Карпов С.В., Ершов О.В., Насакин О.Е., Каюкова О.В., Тафеенко В.А. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 1463–1471. [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*, 1447–1455.] doi 10.1134/S1070428012110073; (б) Grigor'ev A.A., Karpov S.V., Kayukov Ya.S., Gracheva I.A., Tafeenko V.A. *Synlett*. **2017**, *28*, 1592–1595. doi 10.1055/s-0036-1588823; (в) Каюков Я.С., Карпов С.В., Григорьев А.А.,

Никифорова А.Л., Насакин О.Е., Щегравина Е.С., Каюкова О.В., Тафеенко В.А. *ХГС*. **2017**, *53*, 568–574. [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*, 568–574.] doi 10.1007/s10593-017-2093-x

5. Achari K.M.M., Karthick M., Ramanathan C.R. *J. Chem. Sci*. **2017**, *129*, 679–690. doi 10.1007/s12039-017-1301-7
6. Kadoh Y., Oisaki K., Kanai M. *Chem. Pharm. Bull*. **2016**, *64*, 737–753. doi 10.1248/cpb.c16-00083
7. Мочалов С.С., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Зефиров Н.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 399–408. [Mochalov S.S., Fedotov A.N., Trofimova E.V., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 403–413.] doi 10.1134/S1070428018030065
8. Komori K., Taniguchi T., Mizutani S., Monde K., Kuramochi K., Tsubaki K. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 1386–1389. doi 10.1021/ol500148g

Synthesis of 1-Alkoxy-4-amino-3,6-dioxo-1-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridine-7-carbonitriles

Ya. S. Kayukov[a], *, A. A. Grigor'ev[a], S. V. Karpov[a], and O. V. Kayukova[b], **

[a] *Chuvash State University named after I. N. Ulianov, 428015, Russia, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovskiy pr. 15*
**e-mail: kaukovyakov@mail.ru*
[b] *Chuvash State Agricultural Academy, 428003, Russia, Chuvash Republic, Cheboksary, ul. Karla Marksa 29*
***e-mail: olgakajukova@mail.ru*

Received March 8, 2020; revised March 11, 2020; accepted March 16, 2020

1-Alkoxy-4-amino-3,6-dioxo-1-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-7-carbonitriles were synthesized by the reaction of 4-amino-1-hydroxy-3,6-dioxo-1-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]-pyridin-7-carbonitriles with alcohols under acid catalysis in high yields.

Keywords: pyridine, alcohol, pyrrolo[3,4-*c*]pyridine, semiaminal