

# СИНТЕЗ 4-ГАЛОГЕНФУРО[3,4-*c*]ПИРИДИН-3(1*H*)-ОНОВ НА ОСНОВЕ 2-ГАЛОГЕНПИРИДИН- 3,4-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2020 г. С. В. Федосеев<sup>a, \*</sup>, М. Ю. Беликов<sup>a</sup>, О. В. Ершов<sup>a</sup>, В. А. Тафеенко<sup>b</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Чуваши́йский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,  
химико-фармацевтический факультет,  
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр. 15

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет,  
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1  
\*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Поступила в редакцию 06 апреля 2020 г.

После доработки 14 апреля 2020 г.

Принята к публикации 28 апреля 2020 г.

Нагревание 2-галогенпиридин-3,4-дикарбоновых кислот в пропионовом ангидриде приводит к 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионам путем дегидратации вицинальных карбоксильных функций. Последующее взаимодействие фуоропиридиндионов с борогидридом натрия при комнатной температуре приводит к образованию преимущественно 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов.

**Ключевые слова:** пиридин-3,4-дикарбонитрил, цинхомероновая кислота, дегидратация, восстановление, 2(5*H*)-фуранон, фуоропиридин.

**DOI:** 10.31857/S0514749220090062

В настоящее время интерес к соединениям с 2(5*H*)-фураноновым фрагментом вызван тем, что он является структурным элементом ряда природных соединений с разной биологической активностью, например, противогрибковой, антибактериальной, антипротозойной, противораковой, цитотоксической, антивирусной, противовоспалительной, кардиотонической и против болезни Альцгеймера [1–9].

Аннелирование 2(5*H*)-фуранонового фрагмента с пиридиновым циклом открывает возможность для получения новых производных биологически важных молекул, таких как NAMPT (Nicotinamide Phosphoribosyltransferase) Inhibitors [14], селективных антагонистов рецепторов P2X3 [15], ингибиторов GlyT1 [16], ингибиторов топоизомеразы IB-типа (Top1) [17] и пиридоксина (витамина B6) [18].

Ранее нами сообщалось, что нагревание 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1** [19–23] в

95%-ной серной кислоте в течение 2–3 ч приводит к 2-галогенпиридин-3,4-дикарбоновым кислотам **2** [24] (схема 1). Дальнейшее исследование превращения дикарбоновых кислот **2** показало, что их нагревание в среде пропионового ангидрида приводит к дегидратации вицинальных карбоксильных функций с образованием 4-хлорфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-диона **3** с выходом 87–93%. Последующее взаимодействие соединений **3** с борогидридом натрия при комнатной температуре приводит к 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онам **4** (схема 1).

При восстановлении соединения **3** возможно образование позиционных изомеров **4** и **4\*** (схема 2).

Однако виду большей реакционной способности карбонильной группы в 4-м положении пиридинового кольца (в 1-м положении 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионов **3**) преимущественно образуется соединение **4** [17, 25]. Неочищенный продукт, полученный после нейтрализации реак-

Схема 1.

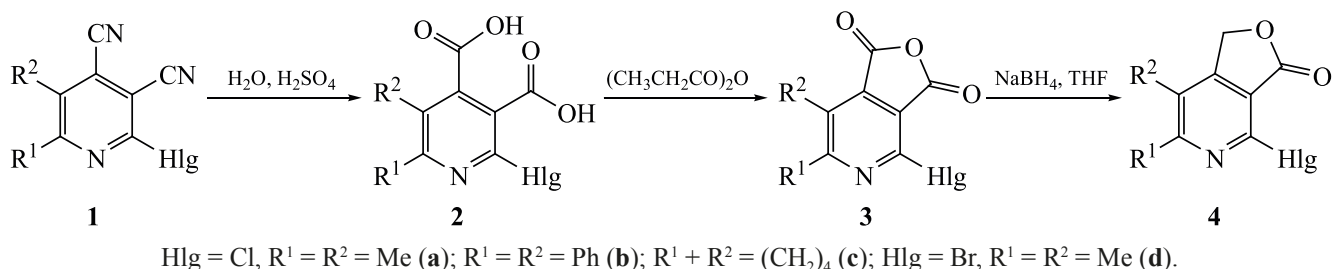
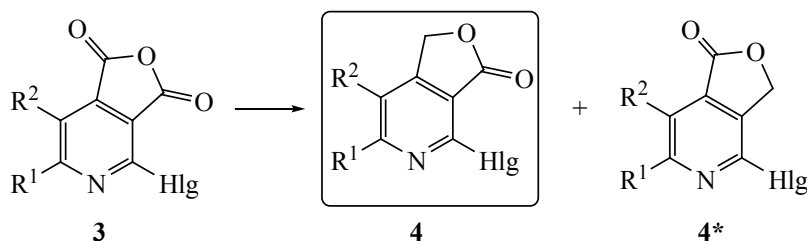


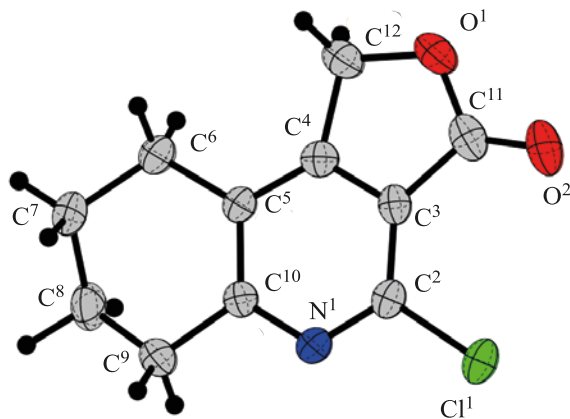
Схема 2.



ционной массы, может иметь в качестве примеси до 12% изомерного соединения **4\***. Колончатая хроматография с последующей перекристаллизацией из пропан-2-ола позволяет получить 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-оны **4** с выходом 64–74%. При этом изомеры **4\*** в данной работе выделены не были.

Структура синтезированных соединений была доказана методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурным анализом монокристалла (рис. 1).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a, c, d** присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей в области 1.86–3.08 м.д. для соединения **3b**



Молекулярная структура 4-хлор-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[3,4-*c*]хинолин-3(1*H*)-она (**4c**).

характерно наличие сигналов протонов фенолов при 7.19–7.27 м.д. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4** отличаются появлением сигнала протонов фуранонового фрагмента в области 5.35–5.40 м.д. ЯМР <sup>13</sup>C спектры соединений **3d** и **4a–c** характеризуется наличием сигналов углеродов, согласующихся с предлагаемыми структурами. Для масс-спектров соединений **3** и **4** характерны пики молекулярных ионов различной интенсивности, причем для хлорпроизводных **3a–c** и **4a–c** характерно соотношение изотопов 1:3, а для бромпроизводных **3d** и **4d** – 1:1.

Таким образом, в ходе данной работы была показана возможность синтеза 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов **4** на основе 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1**. Для этого был осуществлен гидролиз карбонитрильных функций 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1** до 2-галогенпиридин-3,4-дикарбоновых кислот **2** с последующей гетероциклизацией карбоксильных групп с получением 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионов **3** и дальнейшим восстановлением более электрофильной карбонильной группы в 4-м положении пиридинового кольца соединений **3**.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термиче-

ского разложения. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 (для  $^1\text{H}$ ) и 125.76 (для  $^{13}\text{C}$ ) МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Perkin Elmer-2400.

Соединения **2a–d** получали по известной методике [19].

**5,6-Дифенил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбоновая кислота (2b)**. К 0.788 г (2.5 ммоль) 5,6-дифенил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила **1b** добавляли 3 мл 95% водного раствора серной кислоты и нагревали массу до 50–60°C с перемешиванием в течение 2–3 ч. После окончания реакции (ТСХ) массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 10 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакуум-эксикаторе над  $\text{CaCl}_2$ . Выход 0.645 г (73%), т.пл. 231–232°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 1721, 1598, 1569. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.13–7.16 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.21–7.24 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.27–7.31 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 13.79 уш.с (1H, COOH), 14.16 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 336 (100) [ $M - 17$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ] $^+$ , 338 (34) [ $M - 17$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 65.04, Н 3.67, N 4.21.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ . Вычислено, %: С 64.51, Н 3.42, N 3.96.  $M$  353.76.

Результаты спектральных исследований соединений **2a**, **c**, **d** соответствуют литературным [19].

**6,7-Диметил-4-хлорфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-дион (3a)**. К 0.213 г (1 ммоль) 5,6-диметил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбоновой кислоте **2a** добавляли 10 мл пропионового ангидрида и реакционную массу кипятили 12 ч. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 0.035–0.070 мм, 60 Å (элюент – этилацетат), объединенные этилацетатные фракции упаривали, остаток сушили в вакуум-эксикаторе над  $\text{CaCl}_2$ . Выход 0.171 г (87%), т.пл. 165–167°C (разл.). ИК

спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1758, 1705, 1601, 1569. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ , 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.68 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 211 (22) [ $M$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ] $^+$ , 213 (7) [ $M$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 51.64, Н 3.01, N 6.97.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: С 51.09, Н 2.86, N 6.62.  $M$  211.60.

Соединения **3b–d** получали аналогично.

**6,7-Дифенил-4-хлорфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-дион (3b)**. Выход 0.299 г (89%), т.пл. 157–159°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1763, 1708, 1603, 1571. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.19–7.22 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.25–7.27 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.35–7.38 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 335 (46) [ $M$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ] $^+$ , 337 (15) [ $M$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 68.42, Н 3.17, N 4.38.  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: С 67.97, Н 3.00, N 4.17.  $M$  335.74.

**4-Хлор-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[3,4-*c*]хинолин-1,3-дион (3c)**. Выход 0.221 г (93%), т.пл. 153–155°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1759, 1701, 1598, 1567. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 1.86–1.92 м ( $4\text{H}$ ,  $2\text{CH}_2$ ), 2.99–3.03 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.05–3.08 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 237 (35) [ $M$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ] $^+$ , 239 (12) [ $M$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 55.97, Н 3.54, N 6.04.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: С 55.60, Н 3.39, N 5.89.  $M$  237.64.

**4-Бром-6,7-диметилфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-дион (3d)**. Выход 0.230 г (90%), т.пл. 140–141°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1765, 1709, 1607, 1573. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ , 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.67 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 255 (31) [ $M$ ,  $^{79}\text{Br}$ ] $^+$ , 257 (30) [ $M$ ,  $^{81}\text{Br}$ ] $^+$ . Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ , 125.76 МГц),  $\delta$ , м.д.: 11.97, 21.60, 123.15, 131.06, 133.03, 138.16, 159.48, 160.83, 167.94. Найдено, %: С 42.51, Н 2.49, N 5.64.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_3$ . Вычислено, %: С 42.22, Н 2.36, N 5.47.  $M$  256.06.

**6,7-Диметил-4-хлорфуоро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-он (4a)**. К охлажденному до 0°C раствору 0.213 г (1 ммоль) 6,7-диметил-4-хлорфуоро[3,4-*c*]пиридин-1,3-диона **3a** в абсолютном тетрагидрофуране в атмосфере аргона добавляли 0.046 г (1.2 ммоль) борогидрида натрия. Реакционную массу перемешивали 20 мин при температуре 0°C, затем еще 3–3.5 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу упаривали на роторном испари-

теле при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, нейтрализовывали 10%-м водным раствором HCl, экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Этилацетатные вытяжки объединяли, промывали водой, насыщенным раствором NaCl, высушивали над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали на ротаторном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 0.060–0.200 мм, 60 Å (элюент – этилацетат), остаток перекристаллизовывали из пропан-2-ола, сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl<sub>2</sub>. Выход 0.136 г (69%), т.пл. 151–152°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1775, 1611, 1572. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.53 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.40 с (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 125.76 МГц),  $\delta$ , м.д.: 13.34, 21.79, 68.12, 116.47, 125.90, 143.22, 158.76, 162.29, 166.95. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 197 (81) [ $M$ , <sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 199 (26) [ $M$ , <sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 55.11, Н 4.29, N 7.35. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.70, Н 4.08, N 7.09. *M* 197.62.

Соединения **4b–d** получали аналогично.

**6,7-Дифенил-4-хлорфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (4b)**. Выход 0.235 г (73%), т.пл. 190–192°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1769, 1609, 1567. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 5.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.26–7.40 м (10H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 125.76 МГц),  $\delta$ , м.д.: 68.60, 117.94, 128.07, 128.57, 128.99, 129.10, 129.22, 129.68, 129.97, 133.83, 137.16, 145.36, 159.99, 160.51, 166.66. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 321 (69) [ $M$ , <sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 323 (22) [ $M$ , <sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.93, Н 3.76, N 4.35. C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.93, Н 3.76, N 4.35. *M* 321.76.

**4-Хлор-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[3,4-с]хинолин-3(1H)-он (4c)**. Выход 0.166 г (74%), т.пл. 163–164°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1774, 1599, 1572. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 1.77–1.78 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.68 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.90–2.94 м (2H, CH<sub>2</sub>), 5.38 с (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 125.76 МГц),  $\delta$ , м.д.: 20.89, 21.78, 23.50, 31.88, 67.83, 116.20, 126.74, 143.38, 159.12, 162.32, 166.85. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 223 (100) [ $M$ , <sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 225 (34) [ $M$ , <sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 55.97, Н 3.54, N 6.04. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.60, Н 3.39, N 5.89. *M* 223.66. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре крис-

таллографических данных под номером CCDC 1995126 и может быть запрошен по адресу <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

**4-Бром-6,7-диметилфуоро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (4d)**. Выход 0.155 г (64%), т.пл. 158–159°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1773, 1605, 1577. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500.13 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.21 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.56 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.39 с (2H, CH<sub>2</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 241 (71) [ $M$ , <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup>, 243 (69) [ $M$ , <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 44.89, Н 3.51, N 5.97. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 44.66, Н 3.33, N 5.79. *M* 242.07.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых, номер соглашения № 075-15-2020-229 (МК-269.2020.3).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khatri H.R., Bhattarai B., Kaplan W., Li Z., Long M.J.C., Aye Y., Nagorny P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4849–4860. doi 10.1021/jacs.8b12870
2. Boff L., Munkert J., Ottoni F.M., Zanchett Schneider N.F., Ramos G.S., Kreis W., Fernandes de Andrade S., Dias de Souza Filho J., Braga F.C., Alves R.J., Maia de Pádua R., Oliveira Simões C.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *167*, 546–561. doi 10.1016/j.ejmech.2019.01.076
3. Xu Y., Wei H., Wang J., Wang W., Gao J. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2209–2219. doi 10.1016/j.bmc.2019.04.025
4. Yin D., Wang W., Peng Y., Ge Z., Cheng T., Wang X., Li R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 17296–17299. doi 10.1039/c4ra13796e
5. Hikawczuk V.E.J., Saad J.R., Giordano O.S., Garcia C., Martin T., Martin V.S., Sosa M.E., Tonn C.E. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 190–194. doi 10.1021/np070392o
6. Gondela E., Walczak K.Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3993–3997. doi 10.1016/j.ejmech.2010.05.055
7. Surmont R., Verniest G., De Kimpe N., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5750–5753. doi 10.1021/jo1010476
8. Xiao Z.P., Ma T.W., Liao M.L., Feng Y.T., Peng X.C., Li J.L., Li Z.P., Wu Y., Luo Q., Deng Y., Liang X., Zhu H.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4904–4914. doi 10.1016/j.ejmech.2011.07.047



9. ElSohly A.M., Wespe D.A., Poore T.J., Snyder S.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5789–5794. doi 10.1002/anie.201301849
10. Rognan D., Boulanger T., Hoffmann R., Vercauteren D.P., Andre J.M., Durant F., Wermuth C.G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1969–1977. doi 10.1021/jm00089a005
11. Sun Y., Hahn F., Demydchuk Y., Chettle J., Tosin M., Osada H., Leadlay P.F., *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 99–101. doi 10.1038/nchembio.285
12. Nagamitsu T., Takano D., Seki M., Arima S., Ohtawa M., Shiomi K., Harigaya Y., Omura S. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 8117–8127. doi 10.1016/j.tet.2008.06.066
13. Zhao B.X., Wang Y., Zhang D.M., Jiang R.W., Wang G.C., Shi J.M., Huang X.J., Chen W.M., Che C.T., Ye W.C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3888–3891. doi 10.1021/ol201410z
14. Zak M., Yuen P., Liu X., Patel S., Sampath D., Oeh J., Liederer B.M., Wang W., O'Brien T., Xiao Y., Skelton N., Hua R., Sodhi J., Wang Y., Zhang L., Zhao G., Zheng X., Ho Y.-C., Bair W.B., Dragovich P.S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8345–8368. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00697
15. Cho J.-H., Jung K.-Y., Jung Y., Kim M.H., Ko H., Park C.-S., Kim Y.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 811–830. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.026
16. Pinard E., Alberati D., Bender M., Borroni E., Brom V., Burner S., Fischer H., Hainzl D., Halm R., Hauser N., Jolidon S., Lengyel J., Marty H.-P., Meyer T., Moreau J.-L., Mory R., Narquizian R., Norcross R.D., Schmid P., Wermuth R., Zimmerli D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6960–6965. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.124
17. Beck D.E., Reddy P.V.N., Lv W., Abdelmalak M., Tender G.S., Lopez S., Agama K., Marchand C., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3840–3853. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00003
18. Ullah N., Zeidler J., Spenser I.D. *Synlett.* **2003**, *9*, 1344–1348. doi 10.1055/s-2003-40355
19. Ershov O.V., Maksimova V.N., Lipin K.V., Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu., Tafeenko V.A., Nasakin O.E. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 7445–7450. doi 10.1016/j.tet.2015.06.031
20. Беликов М.Ю., Иевлев М.Ю., Ершов О.В., Липин К.В., Леготин С.А., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1387–1388. [Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu., Ershov O.V., Lipin K.V., Legotin S.A., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1372–1374.] doi 10.1134/S1070428014090231
21. Липин К.В., Максимова В.Н., Ершов О.В., Еремкин А.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 623–624. [Lipin K.V., Maksimova V.N., Ershov O.V., Eremkin A.V., Kayukov Ya.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 617–618.] doi 10.1134/S107042801004038X
22. Ершов О.В., Липин К.В., Максимова В.Н., Еремкин А.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 484–485. [Ershov O.V., Lipin K.V., Maksimova V.N., Eremkin A.V., Kayukov Ya.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 475–476.] doi 10.1134/S1070428009030269
23. Ершов О.В., Беликов М.Ю., Максимова В.Н., Федосеев С.В., Леготин С.А., Насакин О.Е. *ХГС.* **2014**, *50*, 1145–1148. [Ershov O.V., Belikov M.Yu., Maksimova V.N., Fedoseev S.V., Legotin S.A., Nasakin O.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1057–1059.] doi 10.1007/s10593-014-1564-6
24. Беликов М.Ю., Ершов О.В., Максимова В.Н., Федосеев С.В. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1224–1225. [Belikov M.Yu., Ershov O.V., Maksimova V.N., Fedoseev S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1217–1219.] doi 10.1134/S1070428016080248
25. Beck D.E., Abdelmalak M., Lv W., Reddy P.V.N., Tender G.S., O'Neill E., Agama K., Marchand C., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3997–4015. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00303

## Synthesis of 4-Halofuro[3,4-*c*]pyridin-3(1*H*)-ones Based on 2-Halopyridin-3,4-dicarbonitriles

S. V. Fedoseev<sup>a, \*</sup>, M. Yu. Belikov<sup>a</sup>, O. V. Ershov<sup>a</sup>, and V. A. Tafeenko<sup>b</sup>

<sup>a</sup> I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii pr. 15

<sup>b</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russia, Moscow, Leninskie gory 1

\*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Received April 6, 2020; revised April 14, 2020; accepted April 28, 2020

The heating of 2-halopyridin-3,4-dicarboxylic acids in propionic anhydride leads to give 4-halofuro[3,4-*c*]pyridin-1,3-diones by dehydration of the vicinal carboxyl functions. Subsequent interaction of furopyridinediones with sodium borohydride at room temperature leads to the formation of predominantly 4-halofuro[3,4-*c*]pyridin-3(1*H*)-ones.

**Keywords:** pyridine-3,4-dicarbonitrile, cinchomeric acid, dehydration, reduction, 2(5*H*)-furanone, fuopyridine