Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

На правах рукописи

Am

Григорьев Артур Александрович

СИНТЕЗ 4-АЦИЛ-6-СУЛЬФАНИЛПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ И ИХ АННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор Насакин Олег Евгеньевич

Чебоксары - 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1 Методы синтеза сульфанилзамещенных 2-аминопиридин-3,5- дикарбонитрилов	9
1.1.1 Многокомпонентные методы синтеза 2-аминопиридин-3,5- дикарбонитрилов с использованием малонодинитрила	10
1.1.2 Методы синтеза 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов с использованием тиопиридоновых производных	
1.1.3 Методы синтеза 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов с использованием 2-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилов	
1.2 Химические превращения сульфанилзамещенных 2-аминопиридин-3 дикарбонитрилов	,5- 24
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
2.1 Синтез 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия	
2.2 Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов	40
2.3 Синтез 4-ацилтиено[2,3-b]пиридин-5-карбонитрилов	49
2.4 Синтез производных пирроло[3,4-с]пиридина	53
2.5 Синтез производных фуро[3,4-с]пиридина	61
2.6 Направления гетероциклизации 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидо под действием тиолов	в калия 80
2.7 Исследование антимикробной активности 4-ацил-6-сульфанилпирида дикарбонитрилов	ин-3,5- 82
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

введение

Актуальность темы исследования. В последние годы в научном сообществе наблюдается повышенный интерес к 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам, о чем свидетельствует рост количества публикаций, посвященных синтезу и исследованию свойств этих соединений. Среди данных производных обнаружены представители обладающие антимикробной [1,2], противораковой [3,4] и противовирусной активностью [5,6]. Описаны примеры ингибиторов тирозинкиназы [7], фермента МК-2 [8-10] и ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) [11,12]. Некоторые представители 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов опробованы в качестве агента, подавляющего репликацию белка PrP^{Sc} [13], который согласно современным исследованиям, является причиной инфекционных прионных заболеваний. Имеется большой цикл работ [14-39], посвященных разработке селективных агонистов и антагонистов аденозиновых 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5рецепторов с применением человека дикарбонитрилов в качестве исходных соединений. Наибольших успехов в этом направлении достигла немецкая фармацевтическая компания *Bayer*TM, которая владеет правами на лекарственные препараты Capadenoson и Neladenoson.

Химические свойства 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, главным образом, представлены реакциями модификации функционального окружения и гетероаннелирования, благодаря чему они находят применение при синтезе конденсированных производных пиридина. Таким образом высокая практическая значимость 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования. Наиболее популярными подходами 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, к синтезу согласно литературным данным, являются различные многокомпонентные применением альдегидов, тиолов, малонодинитрила 2реакции с или цианотиоацетамида в качестве исходных соединений. Имеются частные работы, предлагающие применение галогенсодержащих пиридинов И полицианопропенидов для данных целей. Описанные в литературных источниках 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы, как правило, в четвертом положении пиридинового кольца содержат арильный или алкильный заместитель. В связи с этим основными направлениями гетероциклизации рассматриваемых соединений, как правило, являются процессы с участием связи [a] и [b] исходного пиридина. Данное исследование посвящено разработке методов синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих в своем составе дополнительный реакционный центр – карбонильную группу, сочетание которой с соседними цианогруппами создает предпосылки для аннелирования гетероцикла по связи [c].

<u>Цель и задачи исследования.</u> Целью данного исследования является разработка препаративных подходов к синтезу 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов, содержащих в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты и дальнейшее вовлечение последних в реакции гетероаннелирования. Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

1. оптимизировать метод синтеза исходных соединений, в качестве которых выступают полицианосодержащие соли органических СН-кислот – 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды калия;

 провести поиск препаративных методов синтеза 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих *орто*кетокарбонитрильные фрагменты;

3. исследовать реакции гетероаннелирования 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, протекающие с участием *орто*кетокарбонитрильного фрагмента;

4. исследовать альтернативные превращения 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов калия с тиолами, протекающие с участием карбонильной группы.

<u>Научная новизна работы.</u> В ходе реализации диссертационной работы было синтезировано 89 новых гетероциклических соединений пиридинового и дигидрофуранового ряда. Оптимизирована методика синтеза 2-ацил-1,1,3,3-

тетрацианопропенидов калия (АТЦП), что делает данные соединения более доступными для исследовательских целей.

Впервые синтезирован широкий ряд производных 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридина, содержащие в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты.

Исследована реакция гетероаннелирования пиррольного цикла к 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам под действием воды в основной среде, которая протекает с участием *орто*-кетокарбонитрильного фрагмента и приводит к образованию производных пирроло[3,4-*c*]пиридина. 4-Ацилтиено[2,3*b*]пиридины в подобных условиях подвергаются перегруппировке с образованием производных пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина, последние являются представителями не описанной ранее конденсированной системы.

Изучены конкурирующие реакции АТЦП с тиолами протекающие с участием карбонильной группы и приводящие к производным дигидрофурана и фуро[3,4с]пиридина.

Проведены первичные испытания антимикробной активности синтезированных в ходе работы 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов.

и практическая значимость работы. Разработаны Теоретическая синтетические 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5подходы к синтезу дикарбонитрилов и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащие в своем составе орто-кетокарбонитрильные фрагменты. Предложены многокомпонентные one-pot методы синтеза производных пирроло[3,4-с]пиридина и пирроло[3,4-d]тиено[2,3*b*]пиридина с применением 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов и тиолов в качестве исходных соединений. Разработанные в ходе работы методики синтеза производных пиридина являются простыми в экспериментальном исполнении и характеризуются высокими выходами, что позволяет применять ИХ В препаративной практике.

Некоторые представители из полученных 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов проявили антибактериальную активность по отношению к метицилленрезистентным штаммам *Staphylococcus aureus*.

Методология и методы исследования результатов. При выполнении исследовательской работы были использованы современные методы органического синтеза и комплекс физико-химических и физических методов анализа для установления строения и структуры синтезированных соединений, $^{13}\mathrm{C}$ ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, ИК-. $^{1}\mathrm{H}$ И включающие элементный анализ. Молекулярное строение ключевых соединений было подтверждено с помощью ренгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

1. Оптимизированный метод синтеза 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов калия.

2. Методики синтеза производных 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрила и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридина, содержащих в своем составе *орто*кетокарбонитрильные фрагменты.

3. Исследование реакции гетероаннелирования пиррольного цикла к производным 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридина.

4. Альтернативные направления превращений 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов в присутствии тиолов, протекающих с участием карбонильной группы.

<u>Личный вклад автора</u> заключается в участии в постановке цели и задач исследования, анализе и теоретической обработке научной информации о методах синтеза и химических свойствах 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов, в планировании и выполнения экспериментов, представленных в диссертации, в выделении и очистке конечных соединений, установлении их строения, обработке и резюмировании полученных результатов, подготовке научных публикаций, написании диссертации.

<u>Апробация работы.</u> Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях: IV, V Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2015, 2016); X, XI, XII международной молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2015, 2016, 2017); XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2016); VI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» (Чебоксары, 2016); VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, 2017); XXVI, XXVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2016, 2017).

<u>Публикации.</u> По материалам диссертационного исследования было опубликовано 10 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и 10 тезисов докладов конференций различного уровня.

<u>Объем и структура диссертации.</u> Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 67 схем, 3 таблицы и 12 рисунков; состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы, включающего 129 ссылки на публикации зарубежных и отечественных авторов.

Первая глава является литературным обзором, посвященном методам синтеза и химическим свойствам 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Во второй главе обсуждается поиск решения проблемы синтеза 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих ортокетокарбонитрильные фрагменты, a также региоселективность реакции гетероаннелирования пиррольного цикла к объектам исследования по связи [с] исходного пиридина. Рассмотрена проблема возможных конкурирующих реакций с участием карбонильной группы 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов с тиолами при синтезе 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Третья глава содержит экспериментальные данные, включающие разработанные в ходе

реализации работы методики и спектральные данные синтезированных соединений.

<u>Автор выражает благодарность и признательность</u> научному руководителю д.х.н., профессору Насакину О.Е. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) и научным консультантам к.х.н. Каюкову Я.С. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) и к.х.н. Карпову С.В. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) за активное участие при обсуждении работы и постоянную поддержку; Тафеенко В.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова) за осуществление рентгеноструктурных исследований.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В литературном обзоре представлены известные подходы к синтезу 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и рассмотрены их химические свойства.

1.1 Методы синтеза сульфанилзамещенных 2-аминопиридин-3,5-

дикарбонитрилов

Методы сульфанилзамещенных 2-аминопиридин-3,5синтеза дикарбонитрилов, описанные в литературных источниках, представлены тремя основными подходами. В зависимости от поставленных задач, исследователями применяются многокомпонентные реакции с использованием малонодинитрила и его производных в качестве исходных субстратов (путь А, схема 1.1). В других формируют пиридиновый c случаях сначала каркас необходимым функциональным обрамлением, а затем внедряют необходимый заместитель R² при атоме серы (пути Б и В, схема 1.1).

Схема 1.1



Данный посвящен 1.1 раздел анализу представленных схеме на синтетических указанием ИХ преимуществ подходов, с И недостатков, практической значимости, возможности масштабирования а также при необходимости.

1.1.1 Многокомпонентные методы синтеза 2-аминопиридин-3,5-

дикарбонитрилов с использованием малонодинитрила

Многокомпонентные реакции являются мощным синтетическим инструментом, позволяющим в короткие сроки получать обширные библиотеки достаточно сложных по строению соединений [40-81]. Положительной характеристикой подобных превращений является простота экспериментального исполнения.

Многокомпонентный подход для синтеза пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** впервые был продемонстрирован научному сообществу в 1981 году японскими химиками [40]. В качестве исходных компонентов, авторы использовали тиофенол, малонодинитрил и продукт его конденсации с альдегидом – 2-арилиденмалононитрил **2** (схема 1.2).



Взаимодействие было реализовано в среде этанола при кипячении реакционной массы в присутствии основания – триэтиламина. Замещение тиофенола на алифатический аналог – эфир тиогликолевой кислоты приводит к более глубоким превращениям с образованием аннелированного производного тиазоло[3,2-*a*]пиридина **3**. Согласно предложенному авторами механизму, в реакции принимает участие два эквивалента арилиденмалонодинитрила **2** по отношению к тиолу, выходы при этом достигают 91%.

Авторами работ [41,42] многокомпонентная реакция была распространена на пиримидин-нуклеозид содержащие дицианоилидены **4**, с целью изучения биологической активности пиридинов **5** (схема 1.3).



При исследовании реакционной массы, после отделения целевого продукта 5 было обнаружено производное никотинамида 7, которое по-видимому является результатом конкурирующего процесса внутримолекулярной гетероциклизации дицианоилидена 4 под действием тиофенола.

С помощью встречных синтезов авторами было продемонстрировано, что исключение малонодинитрила из превращения полностью смещает реакцию в сторону образования амидов 7, которые были выделены практически с количественными выходами (схема 1.4).

Схема 1.4



Дицианоарилидены 2 в подобных условиях, при отсутствии малонодинитрила, подвергаются [4+2] циклоприсоединению с промежуточным аддуктом 8. В работе [43] предполагается образование двух возможных изомеров производного дигидропиридина 9 и 9*, но после детального анализа данных ЯМР образование последнего не подтвердилось (схема 1.5).



В работах [40-43] в качестве одного из исходных компонентов используются арилиденмалонодинитрилы 2, которые требуют предварительного синтеза по реакции Кновенагеля. Евдокимов Н.М. с соавторами предложили "объединенный" метод синтеза пиридина 1 и 10, согласно которому данная стадия включена непосредственно в *опе-роt* синтез пиридин-3,5-дикарбонитрила (схема 1.6) [44,45]. Схема 1.6



Для достижения данной цели была использована многокомпонентная система, состоящая из альдегида, двух эквивалентов малонодинитрила и тиола. В работах использован широкий ряд, как альдегидов, так и тиолов, для исследования влияния R¹ и R² на направления протекания реакций.

Отмечается [45], что в случае *орто*, *орто* '-дизамещенных ароматических альдегидов, продуктами реакции могут являться дигидропиридины 11, восстановленные производные целевых соединений 1 и дигидро-1,4-тиепин 12 (схема 1.7).



Салициловый альдегид И его производные В условиях данной многокомпонентной реакции претерпевают превращение c образованием хромено[2,3-*b*]пиридинов 15. Взаимодействие авторами было исследовано с встречных которых были помощью синтезов, В ходе выделены И идентифицированы промежуточные хромен-3-карбонитрилы 13 и 14 (схема 1.8) [46].



В качестве побочного продукта при синтезе хромено[2,3-*b*]пиридинов **15** (схема 1.8) были выделены хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридин-1,4-дикарбонитрилы **18**, которые являются результатом конкурирующего процесса присоединения малонодинитрила к производным **13** (схема 1.9).

Схема 1.9



Катализатором в многокомпонентной реакции вместо триэтиламина может выступать 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), который авторы [46] использовали в случае некоторых альдегидов, содержащих электронодонорные группы. Впоследствии, были предприняты попытки использования в качестве катализатора таких оснований как диэтиламин [47,48], пиперидин [1,2], карбонаты и гидроксиды щелочных металлов [49,50], аммиак [51], KF/Al₂O₃ [52], 1,8диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) [53], соли тетрабутиламмония [54,55], имидазол [56].

Также в ряде случаев в качестве основного продукта взаимодействия были выделены производные димера малонодинитрила **19** (схема 1.10) [13,57,58].

Диены **19** являются активными акцепторами Михаэля и представляют интерес как исходное сырье для синтеза гетероциклических соединений. Реакционная способность данной сопряженной системы достаточно подробно представлена в диссертационной работе Алексеевой А.Ю. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) [59].

Полагают, что одной из ключевых причин относительно низких выходов пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** в условиях многокомпонентной реакции, является необходимость окисления промежуточного дигидропиридинового производного **A** (схема 1.11), который в случае *орто*, *орто*'-дизамещенных ароматических альдегидов является основным продуктом **11** (схема 1.7) [44,45].

Схема 1.11



Для решения данной проблемы предлагается использование окислителей для избежание взаимодействия ароматизации системы, которые во c непрореагировавшим тиолом, как правило, добавляют после частичного образования пиридина 1. В качестве дегидрирующих агентов выступают 2,3,5,6тетрахлор-1,4-бензохинон (ТСО) [45], 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) [54,57], водный раствор КМпO₄ [49], МпO₂ в среде уксусной кислоты [45], 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1*H*)-он, который известен как периодинан Десса-Мартина (DMP) [48]. Вполне вероятно, что для окисления могут быть использованы и другие реагенты, применяемые обычно в реакциях Ганча.

Немаловажной проблемой также являются побочные процессы, которые неизбежны при проведении многокомпонентных превращений. В попытках исследования механизма образования пиридин-3,5-дикарбонитрилов 1, авторами работы [57] был проведен подробный анализ реакционной массы методом ВЭЖХ. В ходе эксперимента, помимо основных продуктов 1 и 11 были обнаружены также реакционноспособный интермедиат **A**, алкены **Б**-**Г** и их восстановленные формы

(рис.1.1). Таким образом, был продемонстрирован вклад побочных реакций, снижающих выходы пиридинов **1** при использовании многокомпонентного синтеза для данных целей.





2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 1

Известны работы, предлагающие катализировать многокомпонентное превращение, представленное на схема 1.11, при помощи наночастиц различного жидкостей [62,63,67-72], состава [60-66],ионных металлоорганических [73-74], Льюиса [75,76], микроволнового [54,76] комплексов кислот И [50,77] излучения. Некоторые ультразвукового авторы компилируют одновременно несколько условий при проведении своих превращений, например, облучают реакционную массу ультразвуком в ионной жидкости [67].

С целью введения алкильного радикала R^2 при атоме серы имеется возможность использования замещенных солей тиомочевины **20** в многокомпонентой системе вместо тиола [78]. Особо актуален этот подход в случае, когда R^2 = Me, ввиду летучести метантиола (схема 1.12).



Описан пример превращения с участием алкена **21** в присутствии этан-1,2диамина. Взаимодействие было реализовано в запаянной ампуле при отсутствии какого-либо растворителя. Пиридин-3,5-дикарбонитрил, полученный таким способом, изолируют от имидазолидина **22** колоночной хроматографией, либо перекристаллизацией из бензола (схема 1.13) [79].

Схема 1.13

Такой обширный выбор условий взаимодействий позволяет подобрать наиболее подходящие в конкретном случае варианты и использовать их в практике. Однако некоторые методики ввиду использования специфических реагентов или требующие дополнительного синтеза, сложных условий, могут оказаться энергозатратными. Например, авторами работы [80] в качестве катализатора и растворителя была использована ионная жидкость, которую они приготовили из тетранитрометана в несколько синтетических стадий. В другом случае, для этих же целей был применен бычий сывороточный альбумин [72]. Также настораживают количественные выходы продуктов, указанные в некоторых работах, несмотря на высокую вероятность протекания побочных процессов в многокомпонентной смеси. Индийские химики утверждают, что реакция легко может быть проведена качестве растворителя, хлорида натрия и использовании воды в при ультразвукового излучения с полной конверсией [77]. Несмотря на выходы 20 – 48% оригинальная методика, описанная Евдокимовым Н.М. с соавторами на фоне этих работ выглядит практичной и правдоподобной [44-45].

Таким образом, обобщив приведенные данные, можно сделать вывод о том, невысокие продуктов данной многокомпонентной что выходы реакции наличием побочных обусловлены процессов И неполного окисления промежуточных продуктов. Использование системы, состоящей из альдегида, малонодинитрила и тиола в качестве исходной смеси является практичной, благодаря наличию одной технологической стадии. Самопроизвольное выделение продуктов из реакционной массы, простота в экспериментальном исполнении и использование доступных исходных реагентов позволяет в кратчайшие сроки синтезировать обширные библиотеки соединений, что крайне важно при разработке и скрининге биологически активных соединений. Благодаря таким качествам подобные превращения пользуются большой популярностью, несмотря на умеренные выходы продуктов взаимодействий.

1.1.2 Методы синтеза 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов с использованием тиопиридоновых производных

Альтернативным подходом к синтезу пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** является алкилирование соответствующего тиопиридона **23** галогенпроизводными [2,4,6,81-94] либо алкенами [88] в среде инертного растворителя. Преимуществом данного метода является возможность введения в целевой продукт сложных по строению заместителей R², из которых затруднительно синтезировать тиолы для многокомпонентной системы (схема 1.14).

Схема 1.14



Тиопиридон **23** в свою очередь является результатом взаимодействия альдегида с цианотиоацетамидом. При использовании двух эквивалентов цианотиоацетамида превращение сопровождается элиминированием сероводорода (способ A, схема 1.15) и, если данный процесс не желателен, например, при масштабировании реакции, то имеется возможность применения малонодинитрила (способ Б).



При планировании синтезов с использованием альдегидов со сложными радикалами многокомпонентный синтез может быть заменен постадийным (способ В), чем воспользовались сотрудники $Bayer^{TM}$ при разработке агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов человека, в частности препаратов *Capadenoson* [24,25] и *Neladenoson* [95], для лечения сердечных заболеваний, которые в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний.

Согласно литературным данным [82-88], превращения, представленные на схеме 1.15 могут реализовываться через стадии образования тиопирана **24** и солей **25**, **26**. Для выделения тиопиридона **23** в свободном виде, эти соли необходимо обработать уксусной [84] или соляной кислотой [2].

В работе [96] представлен метод синтеза тиопиридона 23 исходя из виниловых эфиров 27, выходы при этом достигают 92%. Полученные соединения авторы использовали как исходные субстраты для синтеза конденсированного производного пиримидина 28, обладающего противораковой активностью (схема 1.16).

Схема 1.16



Описан способ функционализации заместителя в четвертом положении пиридинового кольца циклическими аминами [27]. Для решения данной задачи предлагается использовать дицианоилиден **29** в сочетании с цианотиоацетамидом. Метилсульфанильная группа в пиридине **30** легко замещается под действием аминов, взаимодействие может быть реализовано как после стадии алкилирования по атому серы, так и до этого, согласно методике, оба подхода реализуемы (схема 1.17).





Методы синтезы с использованием цианотиоацетамида к настоящему времени достаточно хорошо изучены и активно применяются в практике для получения тиопиридоновых производных с различным функциональным обрамлением. Данное направление цианоорганической химии получило развитие благодаря многочисленным работам Дьяченко В.Д. с соавторами [97]. Методики, разработанные данным научным коллективом, получили признание многими специалистами в области органического синтеза, включая фармацевтические компании, которые их активно применяют в своих работах.

Таким образом, особенностями данного подхода к синтезу пиридин-3,5дикарбонитрилов **1** являются высокие выходы продуктов, достигающие 92%, несмотря на две технологические стадии [96] и возможность широкого варьирования заместителя R² при атоме серы.

1.1.3 Методы синтеза 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов с использованием 2-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилов

В качестве исходного сырья для синтеза серосодержащих пиридин-3,5дикарбонитрилов **1** могут выступать соответствующие по строению галогенпроизводные. При использовании данного подхода атом галогена замещают действием тиола в присутствии основания [98], и если такой способ непригоден, то соединения **32** превращают в тиопиридоны **23** [66] и применяют метод описанный в предыдущем разделе 1.1.2.

Схема 1.18



Известны примеры введения сульфанильной группы в пиридины **32** при действии тиоацетата калия, в качестве серосодержащей компоненты. В таком случае алкилирующими реагентами могут являться метансульфонаты (X = OMs) и галогеналканы (схема 1.19) [11,12]. Превращение авторами реализовано в среде ДМФА при комнатной температуре.

Схема 1.19



В вышеприведенной работе галогенпиридины **32** получены исходя из 3цианопропанамида **33** и альдегида, которые в среде водного аммиака претерпевают превращение в аммонийную соль **34**. Завершается синтез последующей обработкой **34** оксихлоридом фосфора и введением аминогруппы путем нуклеофильного замещения атома хлора под действием аммиака (схема 1.20).





Доступными предшественниками галогенпиридинов **32** являются тетрацианопропениды **36**, соли органических СН – кислот [99]. Противоионом в данных типах соединений, как правило, являются катионы щелочных металлов, либо аммония. В качестве заместителя R¹ могут выступать алкильные, арильные заместители, а также некоторые функциональные группы, такие как аминогруппа, цианогруппа, атом брома и другие (схема 1.21). Методы синтеза и химические свойства полицианопропенидов достаточно подробно рассмотрены в первой главе диссертационной работы Карпова С.В. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) [100]

Схема 1.21



На схеме 1.21 представлен один из известных способов к построению тетрацианопропенового скелета **36**, с последующей гетероциклизацией под действием галогеноводоров [12].

На примере 1,1,3,3-тетрацианопропенида калия **38** был представлен одностадийный метод синтеза серосодержащих 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** (R¹=H) [101]. Данная работа является единичной публикацией описывающая метод получения соединений **1** из полицианопропенидов минуя стадию синтеза 2-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилов (схема 1.22).



В 2018 году российскими химиками опубликована работа, посвященная исследованиям реакционной способности 1,1,2,3,3-пентацианопропенида **39** (R¹=CN) по отношению к тиолам [102]¹.

Схема 1.23



Авторами обнаружено, что при действии на соединения **39** тиогликолевой кислоты или 2-меркаптоэтанола, превращение сопровождается стадией восстановления, с образованием пирролов **40** и **41** соответственно. Алифатический тиол, в качестве которого выступает этантиол, был вовлечен во взаимодействие в присутствии такого основания как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), продуктом реакции является пирролят **42**.

¹ Работа представлена после публикации основных результатов исследования реакционной способности 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов по отношению к тиолам, описанных во второй главе данной работы.

Химические свойства серосодержащих пиридин-3,5-дикарбонитрилов представлены превращениями отдельных функциональных групп, которые находят применение в ходе оптимизации структуры биологически активных соединений и реакциями гетероаннелирования, приводящими к разнообразным конденсированным производным.

Сульфанильная группа в пиридин-3,5-дикарбонитрилах 1 достаточно легко замещается под действием О- и N-нуклеофилов, в качестве которых могут выступать спирты [27,29,103], амины [96], гидразин и 4-R замещенные пиразолы [104].

Схема 1.24



Взаимодействие соединений 1 с простейшими алифатическими спиртами, согласно литературным данным, реализуется в присутствии NaHCO₃ в среде безводного ДМФА [103], в остальных случаях для синтеза **43** используют алкоголяты, образованные *in situ* в реакционной массе под действием гидрида натрия [27], либо *трет*-бутанолята калия [29]. Наличие следов воды в системе приводит к конкурирующему процессу образования пиридона **44**, который в

индивидуальном виде выделен при действии на пиридин-3,5-дикарбонитрилы 1 гидроксидами щелочных металлов в этаноле [22,23,37,40].

2,6-Диаминопиридины **45** получены при кипячении пиридинов **1** в присутствии избытка амина [96]. Применение карбоната цезия в данном взаимодействии позволяет использовать эквивалентные количества реагентов, что было продемонстрировано на примере синтеза пиразол-содержащих производных **46** (схема 1.24).

Пиридин-3,5-дикарбонитрилы 1 под действием гидразин-гидрата, в зависимости от условий и продолжительности проведения реакции образуют различные соединения. При комнатной температуре они претерпевают превращения с замещением сульфанильной группы и образованием пиридинов 47 [104], в более жестких условиях замещение сопровождается гетероциклизацией в пиразоло[3,4-*b*]пиридины 48 [89,91], а при более длительном кипячении наблюдается замещение также и аминогруппы с формированием гидразиновых производных 49 (схема 1.25) [6].

Схема 1.25



Сульфанильная группа в соединениях 1 может быть окислена действием 3фенил-2-(фенилсульфонил)-1,2-оксазиридина в инертном растворителе, в качестве которого выступает дихлорметан. Синтезированные сульфоксиды **50** авторами работы [14] были использованы для функционализации второго положения пиридинового кольца О-, S- и N-нуклеофилами (схема 1.26).





В присутствии избытка сульфида натрия арилсульфанильная группа пиридинов **1** может быть подвержена S-дезарилированию [14,16,17,66,105]. Продуктами реакции являются тиопиридоны **23**, которые выделяются после нейтрализации реакционной массы разбавленной соляной кислотой (схема 1.27). Несмотря на преимущества представленных в разделе 1.1.2 методов синтеза соединений **23**, данный подход получил распространение и активно применяется при синтезе конденсированных производных пиридина [4]. Исходные пиридин-3,5дикарбонитрилы **1** для данных целей, как правило, изготавливают с помощью многокомпонентной реакции с использованием тиофенола в качестве тиола ($R^2 =$ Ph) (раздел 1.1.1, схема 1.6).





Пиридоны **23** в присутствии иода подвергаются окислительной димеризации с образованием дисульфидов строения **52** (схема 1.28) [83].

Схема 1.28



Алкилирование соединений 23 метиленактивными производными галогеналканов в присутствии оснований не заканчивается замещением атома

галогена и служит общим подходом к синтезу тиено[2,3-*b*]пиридинов **53** (схема 1.29) [6,7,91,93,94,106].



R²-электроноакцепторная группа

исследовании Авторами работы [81] при межфазного катализа превращения был тиено[2,3-*b*]пиридин 54 представленного выделен с проалкилированной аминогруппой в шестом положении. Пример является частным, который был реализован с помощью этил 2-хлорацетата при длительном нагревании реакционной массы. Удивительно, что аннелирование пиррольного цикла с участием свободной цианогруппы не реализуется, несмотря на наличие всех необходимых условий.

В то же время, алкилирование тиопиридона 23 дигалогенсодержащими соединениями приводит к конденсированным производные 55 и 56 (схема 1.30).

Схема 1.30

Схема 1.29



Подобные превращения описаны были и ранее с использованием схожих объектов исследования. В монографии Литвинова В.П. с соавторами [107] отмечено, что продуктами таких реакций, как правило, являются соединения солевой природы **57** и **58** (схема 1.31).

Схема 1.31



1,4-Дигидропиридинтиоляты **25** взаимодействуют с 2-бромциклогексаном с участием связи [*a*], продуктами реакции являются замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиридинов **59**. В случае использования тиопиридонов **23**, в качестве исходных соединений, превращение протекает только при наличии основания и завершается на стадии алкилирования (схема 1.32) [86].

Схема 1.32



Известны многочисленные примеры аннелирования пиримидинового цикла в структуру пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** при участии *орто*енаминонитрильного фрагмента [28]. Взаимодействие соединений **1** с муравьиной кислотой реализуется при кипячении реакционной массы, использование дополнительного растворителя не требуется, продуктами реакции являются пиридо[2,3-*d*]пиридины **60**. Описано превращение с участием триэтилового ортоэфира уксусной кислоты при облучении реакционной массы микроволновым излучением, при этом были выделены производные **61** (схема 1.33) [104].

Схема 1.33



Тиопиридоны 23 в подобных превращениях участвуют с сохранением тионового фрагмента, что особенно актуально при планировании дальнейших реакций аннелирования (схема 1.34) [81].



В зависимости от используемых реагентов, авторами были выделены производные пиридо[2,3-*d*]пиридина **62-64** с различным функциональным окружением, а также 1,8-нафтиридины **65**.

Классическим вариантом трансформации аминогруппы, получившее широкое распространение, является модификация реакции Вильсмейера проводимая с применением диметилацеталя ДМФА (DMF-DMA) [104] (схема 1.35).





Описан пример образования амидов **67** при взаимодействии карбоновых кислот и аминогруппы пиридина **1** [26]. Для активации карбоксильной группы кислоты был использован 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC) в сочетании с 4-диметиламинопиридином (DMAP) (схема 1.35).

Синтез пирролов Клаусона-Кааса основанный на взаимодействии 2,5диметокситетрагидрофурана **68** с первичными аминами применим к тиено[2,3*b*]пиридинам **53** (схема 1.36) [81,107].



С целью расширения возможностей варьирования заместителей в шестом положении пиридинов **1** исследователи часто прибегают к замещению аминогруппы на атом хлора. Для решения данной задачи применяют реакцию диазотирования, которую проводят с помощью изоамилнитрита в присутствии хлорида меди (II) [20,21,37,106].

Схема 1.37



Взаимодействие проводят в инертной атмосфере аргона в среде таких полярных растворителей как: ацетонитрил, тетрагидрофуран [20]. Известны примеры использования ДМСО [106]. 2-Хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилы 70 изолируют из реакционной массы и очищают с применением хроматографических методов [20,106]. При использовании каталитических количеств хлорида меди (II) реализуется восстановительное дезаминирование с образованием 71 (схема 1.37) [21,37].

В литературных источниках имеются работы, описывающие замещение атома хлора галогенпроизводных **70** под действием О- [31,32], S- [4] и N- нуклеофилов [20,106] (схема 1.38).



Испанские химики применили данный подход функционализации пиридин-3,5-дикарбонитрилов при синтезе пиридо[3',2":4,5]дитиено[3,2-*d*]-1,2,3-триазинов 73, которые были исследованы на предмет антигистаминной активности (схема 1.38) [4].

В работе [27] 2-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилы **70** выступают в качестве исходных соединений для таких аннелированных производных как пирроло[2,3*b*]пиридины **77**, пиразоло[3,4-*b*]пиридины **78** и изоксазол[5,4-*b*]пиридины **79** (схема 1.39).





При разработке водорастворимых форм пролекарств препарата *Capadenoson* сотрудниками фармацевтической компании *Bayer* было обнаружено, что цианогруппа в последних может быть гидролизована до амида (схема 1.40) [28]. Превращение реализовано при нагревании исходного 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила в 50% серной кислоте в течение ночи.





Никотинамид **80** изолирован в виде одного из возможных изомеров с выходом 16%. Исходя из конверсии реакции, нельзя однозначно утверждать об отсутствии гидролиза второй цианогруппы.

Таким образом резюмируя представленные в литературном обзоре данные можно сделать вывод о том, что для синтеза 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов могут быть использованы различные варианты *one-pot* методов с применением соединений малонодинитрила В качестве исходных И цианотиоацетамида. Несмотря на небольшие выходы конечных соединений и наличия побочных процессов, многокомпонентные реакции пользуются высокой Описаны популярностью благодаря простоте эксперимента. способы С применением тиопиридоновых производных и галогенсодержащих пиридинов. Помимо перечисленных подходов, которые являются ключевыми к синтезу 2амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, имеется пример описывающий вовлечение во взаимодействие 1,1,3,3-тетрацианопропенида калия с тиолами. Химические свойства 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов представлены модификациями отдельных функциональных групп и реакциями гетероаннелирования, которые, как правило, протекают с участием связи [a] и [b]исходного пиридина.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2-Аминопиридин-3,5-дикарбонитрилы содержащие остаток тиола в шестом положении в настоящее время пользуются высокой популярностью, что связано обнаружением среди них биологически активных представителей и наличия благоприятного функционального обрамления для реакций гетероаннелирования. Согласно публикациям данным классом соединений заинтересовались как отдельные научные группы, так и крупные фармацевтические корпорации. Об этом свидетельствуют многочисленные заявки на изобретения и патенты описывающие методы получения препаратов И ИХ лекарственных форм основе на серосодержащих пиридин-3,5-дикарбонитрилов.

Основными методами синтеза 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов, к которым прибегают исследователи, являются многокомпонентные *one-pot* реакции использованием 2-цианотиоацетамида малонодинитрила. Согласно с И литературным данным подобные превращения, как правило, приводят к пиридинам, которые в четвертом положении содержат алкильный или ароматический заместитель.

Схема 2.1²



Наиболее распространенными направлениями реакций гетероаннелирования для данных производных являются процессы с участием *орто*-енаминнитрильного фрагмента (направление A, схема 2.1), внутримолекулярная гетероциклизация активированной метильной группы при атоме серы приводящая к тиено[2,3-

² Для направления Г представлен один из возможных изомеров.

b]пиридинам (направление Б, схема 2.1) и примеры образования тиазола[3,2*a*]пиридинов (направление B, схема 2.1). Направление Γ (схема 2.1) для данного класса соединений не характерно, из-за отсутствия реакционноспособного заместителя в четвертом положении. К настоящему моменту известна лишь одна работа [96], в которой авторы описали метод аннелирования тиофенового цикла на примере 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов с R¹=H, CH₃.

Разработка методов синтеза 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов содержащих в четвертом положении пиридинового кольца дополнительный реакционный центр, в качестве которого может выступать карбонильная группа, позволяет значительно расширить синтетический потенциал данного класса соединений. В частности, это позволит проводить реакции гетероаннелирования с участием связи [*c*] исходного пиридин-3,5-дикарбонитрила (направление Г, схема 2.1).

Таким образом в данной главе представлены результаты исследований поиск методов синтеза 4-ацил-6-сульфанилпирилин-3,5направленных на дикарбонитрилов, содержащих в своем составе орто-кетокарбонитрильные фрагменты. Для решения данной задачи было предложено опробовать три пути, многокомпонентный включающие (one-pot) применением синтез с арилглиоксалей, тиола и малонодинитрила, синтез 4-ацил-6-хлорпиридин-3,5дикарбонитрилов и нуклеофильное замещение атома галогена в последних под действием тиола и превращения 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия (АТЦП). Для реализации поставленных задач на первом этапе данного диссертационного исследования были проведены работы по оптимизации метода (АТЦП), получения 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия с целью удешевления последних и упрощения методики синтеза.

2.1 Синтез 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия

2-Ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды (АТЦП) являются солями органических СН-кислот, которые в своем составе содержат сопряженные цианои карбонильную группы, противоином в них могут быть органические или неорганические катионы.

Впервые метод получения АТЦП упоминается в работе Бардасова И.Н. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) [108] и включает в себя три последовательные синтетические стадии (схема 2.2):

- Окисление арил(алкил)метилкетонов до соответствующих αоксоальдегидов под действием оксида селена (IV) в среде водного этанола.
- 2. Циклопропанирование полученных производных глиоксаля эквимолярной смесью малонодинитрила и броммалонодинитрила.
- Раскрытие циклопропанового цикла 1 в присутствии оснований до 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов 2.

Схема 2.2



В качестве окислителя на первой стадии используется диоксид селена (IV) в водном этаноле, что требует длительного кипячения реакционной массы с обратным холодильником (6 часов). Помимо длительности процесса имеется необходимость очистки полученных таким образом производных глиоксаля от мелкодисперсного селена. В последующем была предложена окислительная
система, состоящая из HBr в ДМСО, которая лишена данных недостатков и позволяет значительно ускорить данную стадию синтеза [100]. Второй подход несмотря на преимущества неудобен тем, что HBr необходимо добавлять в реакционную массу в узком интервале температур (50-60°С) не допуская перегрева во избежание осмоления продукта. Для упрощения данной стадии процесса и сокращения времени синтеза был предложен альтернативный подход основанный на использовании генерируемого *in situ* брома. Для этого в раствор исходного кетона в ДМСО добавляли концентрированную серную кислоту и полученный раствор нагревали при перемешивании до 80-90°С, после чего был добавлен бромид натрия. Такой метод в настоящий момент является наиболее оптимальным, так как окисление протекает за 10-15 мин с высокими выходами (77-90%). Взаимодействие сопровождается выделением диметилсульфида. активным Полученные таким способом арил(гетерил)глиоксали вводили в дальнейшие превращения без выделения из реакционных масс.

Стадия циклопропанирования основана на модификациях реакции Видеквиста и заключается в обработке полученных на первой сталии арил(гетерил)глиоксалей стехиометрической смесью малонодинитрила И броммалонодинитрила. Последнюю готовили путем взаимодействия брома и двукратного количества малонодинитрила в воде и использовали без выделения. При добавлении арил(гетерил)глиоксалей к полученному раствору происходит образование 1,1,3,3-тетрацианоциклопропанов 1, которые выделяются в виде белых осадков.

Соединения 1 имеют подвижный атом водорода, наличие которого обуславливает способность к раскрытию циклопропанового кольца под действием оснований. Механизм реакции раскрытия с образованием тетрацианоаллильного аниона 2 предположительно носит электроциклический характер. Результаты попыток исследования последнего с применением родственных соединений, в которых две цианогруппы замещены сложноэфирными группировками описаны в работах [109,110].

37

В методике, представленной Бардасовым И.Н. для синтеза непосредственно 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов **2** использованы в качестве основания ацетаты щелочных металлов и аммония. Отмечено, что применение гидроксидов, алкоголятов и аминов для данных целей приводит к более глубоким превращениям с образованием гетероциклических производных [111-113]. Растворителем выступает ацетонитрил, который после завершения реакции необходимо отогнать, ввиду очень хорошей растворимости в ней АТЦП **2**.

данной Для упрошения синтетической стадии было предложено использовать воду в качестве растворителя. В ходе проведенных экспериментов что оптимальным установлено, основанием для реакции раскрытия циклопропанового кольца 1 является карбонат калия. Использование последнего приводит к самопроизвольному выпадению АТЦП 2 из реакционной массы в виде ярких желтых кристаллов. 2-Ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды натрия и лития имеют более высокую растворимость в воде, поэтому их не удается выделить таким методом (требуется отогнать растворитель), карбонаты цезия и рубидия значительно увеличивают себестоимость продуктов реакции. Использование воды помимо перечисленного упрощает контроль В качестве среды полноты превращения, что особо актуально при масштабировании процесса. О завершении взаимодействия в таком случае можно судить по полному растворению в реакционной массе циклопропана 1 и образованию прозрачного раствора.

Таким образом, был оптимизирован подход к синтезу 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов (АТЦП) 2 содержащих в качестве R ароматический или гетероциклический заместитель исходя коммерчески ИЗ доступных арил(гетерил)метилкетонов, малонодинитрила и брома. Существенные изменения были внесены в стадии окисления исходного кетона и выделения конечных солей, что позволило значительно упростить и ускорить весь процесс синтеза. Оптимизированный в ходе данной работы метод (схема 2.3) позволяет масштабировать весь процесс до порядка 10-1 моль исходного кетона, выходы 48-80% конечных АТЦП 2а-н при этом составляют В пересчете на арил(гетерил)метилкетон [114].

38

Схема 2.3



Ключевой стадией, от которой зависят выходы продуктов представленного синтеза АТЦП 2 является процесс окисления, последующие стадии протекают количественно. Снижение выходов соединений 2л-н в отличие от других представителей вызвано ацидофобностью используемых кетонов, которые частично разлагаются под действием серной кислоты в ходе синтетических операций.

Алифатические кетоны необходимые для синтеза 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов **20-р** с алкильными заместителями в качестве R не удается окислить с помощью ДМСО, что связано с низкой температурой кипения этих соединений и приводит к большим потерям. Поэтому для данных целей был применен ранее описанный метод с использованием оксида селена (IV). Последующие стадии включающие циклопропанирование и раскрытие цикла с образованием тетрацианоаллильного фрагмента были оставлены аналогичными, как и для производных **2а-н** с R=Ar, HetAr (схема 2.3).

Таким образом, была оптимизирована методика синтеза 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов (АТЦП) **2** из коммерчески доступных арил(гетерил)метилкетонов и алкилметилкетонов. Основные изменения были внесены в стадию окисления ароматических кетонов, предложена новая окислительная система, основанная на использовании ДМСО и генерируемого в реакционной массе брома и усовершенствован метод раскрытия промежуточных циклопропилкетонов **1** до конечных АТЦП **2**, что делает данные соединения более доступными для исследовательских целей.

2.2 Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов

Поиск решения синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов с *орто*-кетокарбонитрильными фрагментами осуществляли тремя способами:

- 1. Вовлечение арил(гетерил)глиоксалей в многокомпонентные реакции в присутствии малонодинитрила и тиолов.
- Метод синтеза основанный на нуклеофильном замещении атома галогена под действием тиола в соответствующих 4-ацил-6-хлорпиридин-3,5дикарбонитрилах.
- Вовлечение во взаимодействие 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов (АТЦП) во взаимодействие с тиолами.

В литературном обзоре достаточно подробно описаны многокомпонентные 2-амино-6методы синтеза, которые используются для синтеза сульфанилзамещенных пиридин-3,5-дикарбонитрилов. Несмотря на невысокие выходы конечных соединений подобные подходы популярны благодаря простоте эксперимента, о чем свидетельствуют многочисленные публикации по данной тематике. На первом этапе реализации работы были предприняты попытки применения многокомпонентного one-pot метода синтеза для 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. В качестве основных компонентов реакции использовали малонодинитрил, тиофенол и фенилглиоксаль, превращение катализировали триэтиламином в среде этанола.

При анализе реакционной массы методом TCX обнаружено, что взаимодействие исходных соединений реализуется при комнатной температуре и ожидаемо приводит к смеси различных продуктов. В образованных смесях сложно оценить количество соединений, так как они трудноразделимы и вследствие этого, данный подход не является препаративным. По всей видимости именно по причине конкурирующих превращений в известных методиках применяют альдегиды, без дополнительных реакционных центров. Таким образом, многокомпонентный *опероt* метод синтеза не применим в случае арил(гетерил)глиоксалей с целью получения 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, ввиду большого количества побочных реакций.

Второй подход к синтезу 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 4 подразумевает применение 2-амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов 3 в качестве исходных соединений (схема 2.4).

Схема 2.4



(3a) Ph; (36) 4-Me-C₆H₄; (3b) 4-CH₃O-C₆H₄; (4a) R=Ph, R¹=Ph; (46) 4-Me-C₆H₄, R¹=Ph; (4b) 4-CH₃O-C₆H₄, R¹=Ph.

Производные **За-в** являются известными и ранее были получены при действии хлороводорода на АТЦП **2** [100]. В качестве растворителя в оригинальной методике выступает бутанол-2, который необходимо отгонять после завершения реакции во избежание потерь на стадии выделения. В рамках данного исследования было предложено использовать пропанол-2, применение которого позволяет масштабировать синтез хлорпиридинов **За-в** до 5г и при необходимости выделять их разбавлением реакционной массы водой.

На следующем этапе синтезированные вышеописанным методом пиридины **За-в** были вовлечены во взаимодействие с тиолами в среде 1,4-диоксана в присутствии трэтиламина. Превращение проводили при комнатной температуре во избежание конкурирующих процессов. Однако несмотря на мягкие условия данный способ удалось применить только в случае тиофенола, в ходе чего были выделены 2-амино-6-арилсульфанил-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **4а-в** с выходами 64-75%.

Применение алифатических тиолов в данном методе приводит к образованию смесей соединений, что согласно данным ¹Н и ¹³С ЯМР является результатом конкурирующей реакции присоединения тиола по карбонильной группе 6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов **3**. Разделить полученные смеси кристаллизацией, к сожалению, не удалось. Попытки применения методов хроматографии также не позволили решить данную проблему, что связано близкими значениями Rf отдельных компонентов смесей.

Таким образом, было установлено, что синтетический подход с использованием 2-амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов **3** в качестве исходных соединений может быть использован как частный метод для 4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **4а-в** содержащих в шестом положении арилсульфанильную группу.

В литературном обзоре было показано (раздел 1.3, схема 1.22), что Коттис С.Г. (Cottis S.G.) в 1961 году представил одностадийный метод синтеза 2-амино-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов используя 1,1,3,3-тетрацианопропенид калия в качестве исходного соединения [101]. Применение данного подхода может являться ключом для решения проблемы синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов **4**, содержащих в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты. В качестве исходных соединений в таком случае необходимо использовать 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды (АТЦП) **2** (схема 2.5).

Взаимодействие 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов (АТЦП) с тиолами предполагает реализацию двух направлений А и Б (схема 2.5), что связано наличием дополнительного реакционного центра – карбонильной группы. В работе

[108] ранее было продемонстрировано, что АТЦП **2** под действием спиртов, близких аналогов тиолов по химическим свойствам, претерпевают превращение исключительно с образованием дигидрофурановых производных (направление Б, схема 2.5). Взаимодействие АТЦП с галогеноводородами, в зависимости от выбранных условий, может быть реализовано по обоим направлениям [100].

Схема 2.5



Основными препятствиями при синтезе 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-2.5) дикарбонитрилов 4 (схема с использованием 2-ацил-1.1.3.3тетрацианопропенидов 2 (АТЦП) в качестве исходных соединений являются высокая реакционная способность карбонильной группы, что может приводить к конкурирующим реакциям образования дигидрофуранов (направление Б, схема 2.5) и различным конденсированным производным. Поэтому при решении способом, были поставленной задачи третьим проведены исследования реакционной способности АТЦП 2 по отношению к тиолам с целью поиска оптимальных условий реакции, приводящей к 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилам 4.

Проведении первичных экспериментов позволило обнаружить, что ранее разработанные подходы на примере галогеноводородов не применимы к тиолам, что связано с их инертностью по отношению к АТЦП **2** в кислой среде. Поэтому взаимодействия катализировали с применением оснований. Поиски необходимых условий осуществляли с использованием гидроксида калия, который вышеупомянутый Коттис С.Г. (Cottis S.G.) применял для вовлечения тиолов в превращения с родственными с АТЦП **2** соединениями. Полученные на данном этапе результаты исследования взаимодействия АТЦП **2** с тиолами в присутствии гидроксида калия представлены на схеме 2.6.



2-Бензоил-1,1,3,3-тетрацианопропенид **2a**, который использован в модельных реакциях, под действием пропантиола в среде ДМСО образует смесь продуктов: целевой пиридин-3,5-дикарбонитрил **4**г и пирроло[3,4-*c*]пиридин **6**г. В качестве примеси в реакционной массе обнаружено производное пиридона **7a**, который является результатом конкурирующего взаимодействия АТЦП **2a** с гидроксид-ионом. В индивидуальном виде последний удалось выделить при вовлечении во взаимодействие **2a** с избыточным количеством щелочи в водной среде. В среде ДМФА превращение приводит к образованию конденсированного производного пиридина **11**ё, в качестве побочного продукта реакции было обнаружено соединение **12**.

Таким образом в ходе первичных исследований были определены основные направления взаимодействия АТЦП с тиолами. Для решения проблемы синтеза 4ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **4** с применением АТЦП **2** в качестве исходных соединений необходимо было провести поиск оптимальных условий превращений, которые исключают образование побочных продуктов или разработать методы разделения полученных смесей продуктов.

На схеме 2.6 представлено, что при реализации взаимодействия в среде ДМСО одним из компонентов смеси продуктов является целевой пиридин-3,5дикарбонитрил **4**г. Предпринятые попытки выделения данного соединения из полученных смесей в индивидуальном виде, к сожалению, оказались безуспешными. Методы кристаллизации и колоночной хроматографии не позволили решить данную проблему. Поэтому было предложено продолжить исследования в данном направлении с использованием инертных по отношению к АТЦП **2** растворителей и оснований, исключающих побочные процессы.

Наиболее подходящими под заявленные критерии растворителями, в которых исходные соединения **2** растворимы, является ацетонитрил и ДМСО. Вода и спирты сами могут вступать в превращения с АТЦП, а в ДМФА (схема 2.6) не удается остановить взаимодействие на стадии пиридин-3,5-дикарбонитрилов. 1,4-Диоксан, на первый взгляд, мог бы быть использован, однако исходные соединения **2** с ним образуют бесцветный комплекс с низкой растворимостью, что затрудняет контроль за превращениями. В менее полярных растворителях (CH₂Cl₂, CHCl₃, бензол и др.), которые пользуются популярностью в экспериментальной практике, не удается растворить АТЦП **2**. В качестве оснований были выбраны амины различной природы: триэтиламин, пиридин и пиперидин.

Было установлено, что взаимодействие в среде ацетонитрила при кипячении реакционной массы протекает с низкой конверсией, а при комнатной температуре вовсе не реализуется. Для улучшения полученных результатов были предприняты попытки проведения реакции в среде безводного пиридина и пиперидина, которые одновременно выступали и основанием, и растворителем. В случае последнего наблюдается незначительное осмоление реакционной массы, в случае пиридина такого не наблюдалось. Исходя из полученных результатов был сделан вывод, что необходимо c низкой использовать достаточно сильное основание нуклеофильностью, чтобы избежать побочных процессов. Гидроксиды не подходят возможного протекания конкурирующих реакций, причине ПО а амины

(триэтиламин, пиридин, пиперидин), видимо, обладают недостаточной основностью. Экспериментальным путем обнаружено, что для достижения поставленной цели оптимальным основанием является димсил-натрий, который был получен непосредственно перед синтезом путем добавления натрия или гидрида натрия в ДМСО. Полученный раствор после прибавления остальных компонентов реакции выдерживали в течение суток в закрытом сосуде. Для выделения пиридин-3,5-дикарбонитрила 4г реакционная масса была разбавлена избыточным количеством воды и нейтрализована 5% раствором серной кислоты. Результаты экспериментов, направленных на поиск оптимальных условий взаимодействия 2-бензоил-1,1,3,3-тетрацианопропенида калия 2а и пропантиола, с целью синтеза пиридина 4г приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Результаты поиска оптимальных условий синтеза 2-амино-4бензоил-6-(пропилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрила **4**г

№	Растворитель	Основание	Температурн ый режим	Продолжительно сть превращения, ч	Выходы 4г, %
1	Ацетонитрил	Et ₃ N	r.t.	24	-
2	Ацетонитрил	Et ₃ N	reflux	3	12
3	Ацетонитрил	Пиридин	r.t.	24	-
4	Ацетонитрил	Пиридин	reflux	3	19
5	Ацетонитрил	Пиперидин	r.t.	24	11
6	Ацетонитрил	Пиперидин	reflux	3	22
7	Пиридин	Пиридин	r.t.	24	26
8	Пиридин	Пиридин	reflux	3	44
9	Пиперидин	Пиперидин	r.t.	24	19
10	Пиперидин	Пиперидин	reflux	3	37
11	ДМСО	Димсил-натрий (Na в ДМСО)	r.t.	24	68
12	ДМСО	Димсил-натрий (NaH в ДМСО)	r.t.	24	67

Разработанная в ходе данной работы методика синтеза 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 4 была апробирована с применением АТЦП **2а-в,к,л,п** и различных алифатических тиолов и тиофенола (схема 2.7).



(4r) R=Ph, R¹=Pr; (4д) R=4-Me-C₆H₄, R¹=Pr; (4a) R=4-Me-C₆H₄, R¹=Pr; (4a) R=mpem-Bu, R¹=Pr; (4 κ) R=4-CH₃O-C₆H₄, R¹=Et; (4 π) R=4-CH₃O-C₆H₄, R¹=Bu; (4 μ) R=4-Me-C₆H₄, R¹=Bu.

Предполагаемый механизм превращения включает нуклеофильное присоединение тиолят-аниона по одной из цианогрупп исходного АТЦП 2, с образованием сульфанилзамещенного имина A, который подвергается внутримолекулярной гетероциклизации в циклический анион Б. Последующее подкисление реакционной массы и ее разбавление водой позволяет выделить 6алкил(арил)сульфанил-2-амино-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилы 4а-м С выходами 61-78%. Для очистки целевых соединений от примесей использовали метод кристаллизации из смеси ацетонитрил-вода в соотношении 1:1, которая по данным ¹Н ЯМР позволяет получать аналитически чистые образцы.

Основание, В качестве которого выступает димсил-натрий, предположительно необходимо для образования достаточного количества тиолятаниона В реакционной массе, что, видимо, способствует реализации взаимодействия при комнатной температуре. Конкурирующие процессы с участием тиолов и карбонильной группы исходных АТЦП 2, а также продуктов дальнейших превращений соединений 4 в ходе реакции обнаружены не были.

Предложенная схеме 2.7 согласуется с принципом ЖМКО, мягкое основание – тиолят-анион атакует мягкую кислоту – цианогруппу.

Структура синтезированных 6-алкил(арил)сульфанил-2-амино-4ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **4а-м** установлена с помощью комплекса физико-химических методов, таких как ¹H и ¹³С ЯМР, ИК-спектроскопия и массспектрометрия. В спектрах ¹H ЯМР сигнал аминогруппы находится в диапазоне 8.25-8.31 м.д. в виде уширенного синглета, алкильные и арильные заместители проявляются с характерной для них мультиплетностью. Доказательством образования пиридинов **4**, а не дигидрофуранов строения **9** (схема 2.5), является наличие в спектрах ¹³С ЯМР сигналов атомов углерода карбонильной группы в области 188.7-191.1 м.д. и двух цианогрупп при 113.5-114.2 м.д. В ИК спектрах последние обнаружены в виде интенсивного пика в диапазоне 2216-2226 см⁻¹. Помимо молекулярного иона масс спектры пиридинов **4** характеризуются наличием сигналов [ArCO]⁺ и [Ar]⁺.

Таким образом используя 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды калия 2 в соединений был качестве исходных разработан подход к синтезу 6алкил(арил)сульфанил-2-амино-4-ацил-пиридин-3,5-дикарбонитрилов 4а-м. Резюмируя представленные результаты можно сделать вывод о том, что из трех возможных путей решения проблемы синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов 4 содержащих в своем составе орто-кетокарбонитрильные фрагменты наиболее универсальным является третий с применением 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов (АТЦП) 2 в качестве исходных соединений. Недостатками метода является использования такого основания как димсилнатрий, который необходимо изготавливать непосредственно перед синтезом с применением безводного ДМСО. Второй способ с применением 2-амино-4-ацил-6хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов 3 в качестве исходных соединений может быть рекомендован в отдельных случаях, например, при функционализации шестого положения пиридинового кольца соединений 4 арилсульфанильной группой. Разработанная в ходе данного исследования методика синтеза 4-ацил-6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 4 была представлена в работе [115].

2.3 Синтез 4-ацилтиено[2,3-b]пиридин-5-карбонитрилов

Разработанная на первом этапе исследования методика синтеза 4-ацилсульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **4** была опробована с применением бифункциональных тиолов, в качестве которых были выбраны метиловый и этиловый эфиры тиогликолевой кислоты. Полагали, что АТЦП **2**, исходные соединения, под действием меркаптоуксусных эфиров будут подвергаться циклизации в тиено[2,3-*b*]пиридины содержащие *орто*-кетокарбонитрильный фрагмент. Применение димсил-натрия в данном случае приводило к осмолению реакционной массы, поэтому для реализации взаимодействия было использовано кипячение в среде безводного пиридина (схема 2.8).

Схема 2.8



Взаимодействие АТЦП 2 с эфирами тиогликолевых кислот протекает в две стадии, на первой происходит образование пиридин-3,5-дикарбонитрилов 4н-ф, которые в условиях реакции подвергаются циклизации по Торпу А→5 (схема 2.8). Промежуточные соединения 4н-ф были обнаружены при исследовании примесей, которые кристаллизуются вместе с продуктами реакции 5а-и при выделении. В

индивидуальном виде пиридин-3,5-дикарбонитрилы **4н-ф** выделить не удалось, вероятно, это связано с тем, что процесс циклизации метиленовой группы с пространственно сближенной цианогруппой (превращение **4н-ф** в **Б**, схема 2.8) протекает очень быстро и реакцию не удается остановить на данной стадии.

Для того чтобы выделить и охарактеризовать метил (этил) 3-[(6-диамино-4ацил-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетаты **4н-ф** было предложено применить второй способ решения задачи синтеза 4-ацилпиридин-3,5дикарбонитрилов, описанный в предыдущем разделе (раздел 2.1), с применением 2-амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов **3** в качестве исходных соединений (схема 2.9). Для этого соединения **3** были подвержены превращению под действием эфиров тиогликолевой кислоты в присутствии триэтиламина, в качестве растворителя применяли 1,4-диоксан.

```
Схема 2.9
```



2а-в,л

За-г



(3a)
$$R=Ph$$
;(4u) $R=Ph$, $R^1=Me$;(4c) $R=4-CH_3O-C_6H_4$, $R^1=Me$;(36) $R=4-Me-C_6H_4$;(4o) $R=Ph$, $R^1=Et$;(4r) $R=4-CH_3O-C_6H_4$, $R^1=Et$;(3b) $R=4-CH_3O-C_6H_4$;(4u) $R=4-Me-C_6H_4$, $R^1=Me$;(4y) $R=Tueh-2-un$, $R^1=Me$;(3r) $R=Tueh-2-un$;(4p) $R=4-Me-C_6H_4$, $R^1=Et$;(4p) $R=Tueh-2-un$, $R^1=Et$;

По данным TCX реакция протекает за короткий промежуток времени (5-10 минут) при комнатной температуре. Для выделения продуктов взаимодействия **4нф** и предотвращения дальнейшей циклизации с участием метиленовой группы реакционную массу подкисляли разбавленным раствором серной кислоты и добавляли воду. Проведение превращения в условиях нагревания позволяет выделять продукты циклизации метил (этил) 3,6-диамино-4-ацил-5цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилаты **5а-ж**, с выходами 32-49% в пересчете на исходные АТЦП **2**.

Для очистки синтезированных соединений **4н-ф** и **5а-и** применяли метод кристаллизации из уксусной кислоты. Тиено[2,3-*b*]пиридины **5а-и** по сравнению с предшественниками **4н-ф** (схема 2.9) являются окрашенными соединениями растворимые в неполярных растворителях, что видимо вызвано наличием в структуре тиофенового цикла.

Строение метил (этил) 3,6-диамино-4-ацил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2карбоксилатов **5** было доказано с помощью комплекса физико-химических методов анализа, включающих ИК, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию и РСА (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1. Молекулярное строение этил 3,6-диамино-4-(4-метоксибензоил)-5цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата **5е** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Помимо сигналов алкильных и арильных групп спектры ¹Н ЯМР соединений **5а-и** характеризуются наличием двух уширенных синглетов аминогрупп в диапазонах 5.82-5.91 и 7.68-7.74 м.д.. Атомы углеродов карбонильной и карбоксильной групп в ¹³С ЯМР обнаружены при 185.1-212.0 и 148.6-150.6 м.д. соответственно. Сигнал нитрильной группы, по сравнению с пиридинами **4а-ф**, проявляется в более сильном поле при 111.8-112.4 м.д. Наиболее интенсивными пиками в масс спектрах являются сигналы ионов [Ar]⁺ и [ArCO]⁺, молекулярный ион проявляется с интенсивностью 20-65%.

синтеза метил (этил) 3.6-диамино-4-ацил-5-Таким образом, для цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов 5 может быть использовано два подхода: с применением 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов 2 (АТЦП), и 2амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов 3 В качестве исходных соединений. Преимуществом последнего является возможность выделения промежуточных, не подвергнутых циклизации по Торпу, метил (этил) 3-[(6диамино-4-ацил-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетатов 4н-ф в индивидуальном виде. Разработанные методики синтеза соединений 4н-ф и 5а-и были представлены в работе [116].

Синтезированные на данном этапе 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилы 4 и тиено[2,3-*b*]пиридины 5 содержат в своем составе *орто*кетокарбонитрильные фрагменты. Наличие данной группировки в перечисленных производных значительно расширяет синтетический потенциал 6сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов как класса соединений и позволяет проводить ранее недоступные реакции аннелирования с участием связи [*c*] исходного пиридина.

2.4 Синтез производных пирроло[3,4-с]пиридина

На следующем этапе была исследована возможность вовлечения *орто*кетокарбонитрильного фрагмента 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов **4** в реакции гетероаннелирования с целью разработки эффективных методик синтеза конденсированных производных пиридина.

Из-за наличия цианогрупп в обоих орто-положениях к карбонилу, реакции гетероаннелирования пиридин-3,5-дикарбонитрилов 4, протекающие с участием орто-кетокарбонитрильного фрагмента, априори должны приводить К смесей изомеров Би B, образованию ЧТО вызвано равновероятной внутримолекулярной циклизации промежуточного интермедиата А по путям А и Б (схема 2.10).

Схема 2.10



Образование близких по строению соединений в ходе превращений является достаточно серьезной проблемой, которую необходимо решать разработкой селективного подхода к синтезу целевых соединений или подобрать необходимые условия для разделения образующихся смесей. Поэтому была поставлена задача провести реакцию гетероаннелирования пиридинов **4** под действием воды и определить соотношение изомеров в смеси продуктов.

Для реализации данного превращения 4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилы 4 обрабатывали водно-этанольным раствором гидроксида калия (схема 2.11). Взаимодействие согласно данным ТСХ протекает при комнатной температуре. Проанализировав упаривания реакционной сухие остатки после массы обнаружено, взаимодействия 1-алкил(арил)-6продуктами являются что (алкилсульфанил)-4-амино-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло[3,4*с*]пиридин-7-карбонитрилы **ба-е**, то есть реакция носит региоселективный характер и приводит к образованию одного из возможных позиционных изомеров.

Схема 2.11



(6a) $R=Ph, R^{1}=Et;$ (6r) $R=Ph, R^{1}=Pr;$ (66) $R=4-Me-C_{6}H_{4}, R^{1}=Et;$ (6a) $R=4-Me-C_{6}H_{4}, R^{1}=Pr;$ (6b) $R=4-CH_{3}O-C_{6}H_{4}, R^{1}=Et;$ (6e) $R=4-CH_{3}O-C_{6}H_{4}, R^{1}=Pr;$

В процессе поиска необходимых условий реакции гетероаннелирования пиррольного цикла к пиридин-3,5-дикарбонитрилам 4 было установлено, что кипячение реакционной массы в присутствии гидроксида калия приводит к более глубоким превращениям, результатом которых являются ранее описанные [108] производные пиридона 7а-в. При необходимости, данные соединения могут быть получены при действии гидроксидов щелочных металлов на тетрацианоциклопропилкетоны 1 и АТЦП 2 с количественными выходами.

Предполагаемая схема образования пирроло[3,4-*c*]пиридинов 6 представлена на схеме 2.12. Согласно предложенному механизму превращение начинается с

нуклеофильного присоединения гидроксид-иона по карбонильной группе с образованием аниона **A**. Внутримолекулярная гетероциклизация последнего приводит к иминофурану **B**, который в условиях реакции под действием основания подвергается иминолактон-лактамной перегруппировке через промежуточные стадии **Г**-**E**, завершается процесс с образованием **6**.





Образование второго позиционного изомера **6*** предполагает циклизацию **A** в фуро[3,4-*c*]пиридин **Б**, однако данное направление, согласно эксперименту, не реализуется. Для объяснения региоселективности реакции гетероаннелирования были проведены квантово-механические расчеты молекулярных орбиталей ВЗМО и НСМО интермедиата **A** (схема 2.12) в среде Gaussian [117] с применением метода функционала плотности (DFT-B3LYP) с базисным набором 3-21G. В ходе полученных расчетов обнаружено, что молекулярная орбиталь НСМО (рисунок 2.2), которая, как известно, отвечает за реакции нуклеофильного присоединения, локализована только на одной из цианогрупп. Соответственно вероятность ее нуклеофильной атаки пространственно сближенной гидроксильной группой с

образованием фуро[3,4-с]пиридина В намного выше, нежели альтернативного процесса превращения А в Б.



(a)

Рисунок 2.2. (а) ВЗМО и (б) НСМО интермедиата А (схема 2.12)

Продолжая исследования в данном направлении было предложено разработать one-pot метод синтеза пирроло[3,4-c]пиридинов 6 с применением 2ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов 2 в качестве исходных соединений, минуя стадию изолирования пиридин-3,5-дикарбонитрилов 4 (схема 2.13).

Схема 2.13



(6a) R=Ph, R¹=Et: (**6ë**) R=Ph, R¹=Bu; (66) R=4-Me- C_6H_4 , R¹=Et; (6ж) R=4-Me- C_6H_4 , R¹=Bu; (**6**в) R=4-CH₃O-C₆H₄, R¹=Et; (63) R=4-Cl- C_6H_4 , R¹=Pr; $(\mathbf{6r})$ R=Ph, R¹=Pr; (6и) R=Тиен-2-ил, R¹=Pr; (6д) R=4-Me-C₆H₄, R¹=Pr; (**б**й) R=Me, R¹=Pr; (6e) $R=4-CH_3O-C_6H_4$, $R^1=Pr$; (6 κ) R=mpem-Bu, R¹=Pr.

Для решения поставленной задачи АТЦП 2 кипятили в присутствии тиолов в среде пиридина с небольшим содержанием воды в течение 2 часов. Оказалось, что применение данных условий исключает конкурирующие реакции присоединения воды к АТЦП 2, которые, как упоминалось выше, приводят к пиридонам 7. То есть взаимодействие подчиняется принципу ЖМКО, мягкий тиолят-анион атакует цианогруппу, а жесткий гидроксил – карбонильную группу АТЦП. Выходы полученных одностадийным способом пирроло[3,4-*c*]пиридинов **6а**-к составили 48-71%.

Введение эфиров тиогликолевых кислот в *one-pot* превращение с 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидами (АТЦП) **2** в среде водного пиридина позволяет синтезировать производные неописанной ранее конденсированной гетероциклической системы пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов, синтез которых был опробован на примере метиловых эфиров, в результате чего были получены и охарактеризованы метил 4,8-диамино-1-арил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилаты **8а-г** (схема 2.14).

Схема 2.14



(8a) R=Ph, R¹=Me; (8b) R=4-CH₃O-C₆H₄, R¹=Me; (8б) R=4-Me-C₆H₄, R¹=Me; (8г) R=Тиен-2-ил, R¹=Me.

В ходе данного каскадного превращения все четыре цианогруппы исходного АТЦП **2** участвуют в образовании новых связей. Синтезированные пирроло[3,4*d*]тиено[2,3-*b*]пиридины **8а-г** обладают низкой растворимостью, поэтому наиболее удобным методом очистки данных соединений от примесей является кристаллизация с применением ацетонитрила в качестве растворителя.

Структура пирроло[3,4-*c*]пиридинов **6а-к** и пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3*b*]пиридинов **8а-г** была установлена с помощью ИК, ¹Н (рисунок 2.3) и ¹³С (рисунок 2.4) ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Спектры ¹Н ЯМР производных **6** и **8** помимо сигналов алкильных и арильных групп характеризуются наличием синглетов NH протона лактамного цикла, аминогрупп и гидроксильной группы. Сигнал NH протона лактамного цикла соединений **6** и **8** проявляется при 9.12-9.45 м.д., в случае **6й** (R=CH₃) и **6к** (R=*mpem*-Bu) наблюдается смещение сигнала в более сильное поле (8.70-8.82 м.д.). Синглет гидроксильной группы производных **6** и **8** находится при 6.51-7.50 и 8.02-8.32 м.д. соответственно. Аминогруппа при пиридиновом кольце рассматриваемых соединений проявляется в виде двух уширенных синглетов с разницей в 1 м.д. и имеет значения δ 6.90-7.14 и 7.55-8.13 м.д. (рисунок 2.3). Сигнал аминогруппы в восьмом положении пирроло[3,4*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов **8а-г** обнаружен при 6.55-6.66 м.д.



Рисунок 2.3. Спектр ¹Н ЯМР пирроло[3,4-*с*]пиридина **66** (ДМСО-*d*₆, 500 МГц)

ИК спектры **6** и **8** характеризуются наличием валентных колебаний гидроксильной группы при 3618-3657 см⁻¹, аминогруппы при 3266-3293, 3441-3485 см⁻¹ и связи С=О лактамного цикла при 1671-1694 см⁻¹. Цианогруппа пирроло[3,4*с*]пиридинов **6** проявляется при 2216-2222 см⁻¹, в ¹³С ЯМР последняя обнаружена в области 113 м.д (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4. Спектр ¹³С ЯМР пирроло[3,4-*с*]пиридина **66** (ДМСО-*d*₆, 125 МГц)

В спектрах ¹Н и ¹³С ЯМР соединений **6** не обнаружено случаев дублирования сигналов, что свидетельствует о регисолелективности реакции образования данных производных. Масс спектры **6** и **8** характеризуются наличием молекулярных ионов с интенсивностью 18-100%. Для однозначного установления молекулярного строения пирроло[3,4-*c*]пиридинов **6** были проведены исследования с помощью

РСА (рисунок 2.5). Методики синтеза соединений **6** и **8** были опубликованы в работе [118].



Рисунок 2.5. Молекулярное строение 4-амино-1-гидрокси-3-оксо-1-(*n*-толил)-6-(этилсульфанил)-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрила **66** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Таким образом в ходе данной работы была исследована реакция гетероаннелирования пиррольного цикла к 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам 3 под действием воды, которая протекает с участием ортофрагмента. Установлено, кетокарбонитрильного что превращение носит региоселективный характер и приводит к образованию 1-алкил(арил)-6-(алкилсульфанил)-4-амино-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4*с*]пиридин-7-карбонитрилов **6а-к**. Разработаны эффективные *опе-роt* методы синтеза пирроло[3,4-c]пиридинов **6а-к** и пирроло[3,4-d]тиено[2,3-b]пиридинов **8а**г с применением 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов (АТЦП) 2 и тиолов в качестве исходных соединений.

2.5 Синтез производных фуро[3,4-с]пиридинов

2-Ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды (АТЦП) 2 помимо цианогрупп в своем составе содержат карбонильную группу, поэтому при вовлечении данных соединений во взаимодействие с нуклеофильными реагентами основную проблему составляют конкурирующие превращения. При разработке подходов к синтезу 4ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 4 с применением АТЦП 2 и тиолов в качестве исходных соединений (раздел 2.2) в некоторых случаях наблюдали образование различных смесей продуктов, которые не удавалось разделить и идентифицировать. По-видимому, подобное поведение АТЦП 2 в присутствии тиолов, например, в среде ДМФА в присутствии гидроксида или карбоната калия, вызвано протеканием побочных реакций с участием карбонильной группы исходных соединений 2. Для того чтобы оценить вклад данных взаимодействий, выделить и идентифицировать возможные побочные продукты были проведены дополнительные исследования.

Для достижения поставленной цели было предложено синтезировать дигидрофурановые производные 9 и вовлечь их в дальнейшие превращения с тиолами. Соединения 9 являются известными [119], синтез которых ранее был разработан при действии на АТЦП 2 алифатических тиолов и этиловых эфиров тиогликолевой кислоты в условиях кислотного катализа (схема 2.15).

Схема 2.15



По мнению авторов работы данное превращение начинается с протонирования карбонильной группы АТЦП 2 и завершается присоединением молекулы тиола к интермедиату A с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией. Однако все попытки повторить описанный эксперимент с использованием кислоты в качестве катализатора оказались неудачными. Как оказалось, причиной тому является метод получения исходных АТЦП аммония и

натрия **2**, разработанный ранее [100]. Согласно данному методу 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропениды аммония (натрия) выделяют из реакционной массы путем отгонки растворителя, что, как было обнаружено, приводит загрязнению последних ацетатом аммония. Присутствие ацетата в качестве примеси в исходных АТЦП **2** сыграло ключевую роль в превращении, которую, видимо, авторы ошибочно приняли за кислотный катализ. Изменение последовательности добавления в реакционную массу тиола и кислоты, как это представлено на предполагаемой схеме превращения (схема 2.15), возможно позволило бы авторам заметить допущенную оплошность в эксперименте.

Разработка более совершенного метода синтеза АТЦП (раздел 2.1), который исключает загрязнение основаниями, а также проведенные встречные синтезы с использованием различных условий позволили установить характер данного превращения. Предполагаемый механизм взаимодействия 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов с тиолами с участием основания в качестве катализатора представлен на схеме 2.15.

Схема 2.15



(9a) $R=Ph, R^{1}=Et;$ (9ë) $R=Tueh-2-u\pi, R^{1}=Pr;$ (96) $R=4-Br-C_{6}H_{4}, R^{1}=Et;$ (9ë) $R=Tueh-2-u\pi, R^{1}=Pr;$ (9b) $R=4-CH_{3}O-C_{6}H_{4}, R^{1}=Et;$ (9c) $R=4-Br-C_{6}H_{4}, R^{1}=Pr;$ (9c) $R=4-CH_{3}O-C_{6}H_{4}, R^{1}=Pr;$ (9k) $R=Tueh-2-u\pi, R^{1}=Bu;$ (9e) $R=4-CH_{3}O-C_{6}H_{4}, R^{1}=Pr;$ (9k) $R=Tueh-2-u\pi, R^{1}=Bu;$

Полагаем, что основание в данном превращении (схема 2.15) необходимо для образования достаточного количества тиолят-аниона в реакционной массе, который непосредственно атакует карбонильную группу исходных АТЦП 2. Внутримолекулярная гетероциклизация бианиона **A** приводит к образованию дигидрофурановых производных **Б** и **B**, протонирование которых позволяет выделять соединения **9а-к**. В качестве донора протона может выступать вода, используемая в качестве растворителя, о чем свидетельствует частичное выпадение дигидрофуранов **9а-к** из реакционной массы в виде бесцветного кристаллического осадка. Применение разбавленного раствора серной кислоты на стадии выделения позволяет достигать практически количественных выходов продуктов реакции.

Наиболее оптимальным основанием в качестве катализатора является гидрокарбонат натрия, применение которого позволяет использовать стехиометрические количества исходных субстратов и исключает побочные процессы, например, конкурирующую реакцию присоединения воды. Несмотря на низкую растворимость тиолов в воде, в среде в которой реализовано превращение, взаимодействие по данным TCX протекает достаточно быстро (5-10 мин) при комнатной температуре.

Полученные на данном этапе результаты позволили разработать *one-pot* синтез 2-[2-алкил(арил)-2-алкилсульфанил-5-амино-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов **9а-к** исходя из тетрацианоциклопропилкетонов **1**, минуя стадию выделения АТЦП **2** (схема 2.17) [120].

Схема 2.17



Для реализации данного превращения водный раствор циклопропана 1 был нагрет до кипения в присутствии избытка гидрокарбоната натрия, затем после образования прозрачного раствора, свидетельствующего о полной конверсии

63

исходного субстрата был добавлен в реакционную массу тиол. Применение подобного подхода к синтезу соединений **9а-к** позволяет предотвратить потери, возникающие на стадии выделения АТЦП **2**.

Представленные на схемах 2.16 и 2.17 методы синтеза были апробированы с использованием алифатических тиолов. Для очистки целевых соединений от примесей, а также от остатков тиолов наиболее приемлемым и простым методом является кристаллизация из разбавленной уксусной кислоты, что согласно данным ¹Н ЯМР позволяет получать аналитически чистые образцы. Соединения **96-к** полученные в рамках диссертационной работы были синтезированы впервые, производное **9a** является ранее описанным [119].

Структура синтезированных 2-[2-алкил(арил)-2-алкилсульфанил-5-амино-4циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов **96-к** была установлена с помощью ИК, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Аминогруппа соединений **9** в спектрах ¹Н ЯМР обнаружена в слабом поле в виде уширенного синглета в области 10.12-10.32 м.д., сигналы SCH₂ фрагмента проявляются в виде мультиплетов, что вызвано магнитной неэквивалентностью геминальных протонов данной группировки. Спектры ¹³С ЯМР дигидрофуранов **9** в отличии от изомерных им пиридинов **4** (раздел 2.2) характеризуются наличием сигналов трех цианогрупп в области 113.6-114.0 м.д.

Таким образом был пересмотрен подход к синтезу 2-[2-алкил(арил)-2алкилсульфанил-5-амино-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов 9. Экспериментально было установлено, что данное взаимодействие может быть реализовано в условиях основного катализа. Применение кислоты в данном превращении необходимо лишь для выделения продуктов реакции, что ранее было не замечено. Предложен *one-pot* метод синтеза с использованием циклопропанов **1**, предшественников 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов (АТЦП) **2**, в качестве исходных соединений и алифатических тиолов, разработанная методика была представлена в работе [120].

Синтезированные на данном этапе исследования дигидрофураны строения **9а-к** были использованы для дальнейших испытаний с тиолами (схема 2.18).

64





Было обнаружено, что производные 9 при действии на них тиолов могут претерпевать превращения с образованием трех типов соединений 10-12. При выдерживание реакционной массы в течение суток при комнатной температуре были выделены не содержащие в своем составе серу дигидрофураны 10а-6, что, полагаем, вызвано процессами восстановления алкилсульфанильной группы исходных соединений 9 под действием тиола. Проведение реакции в условиях нагревания приводит к более глубоким превращениям, в ходе которых промежуточные дигидрофураны 10 вступают в дальнейшие взаимодействия с избыточным количеством тиола, что приводит к фуро[3,4-c]пиридинам 11a-ё. При исследовании реакционных масс удалось обнаружить производное фуро[3,4c]пиридина 12, содержащего в своем составе остаток диметиламина. Последний видимо образуется при разложении диметилформамида в условиях реакции и участвует в конкурирующих реакциях с дигидрофуранами 10.

Предполагаемая схема превращения фуро[3,4-*c*]пиридинов **11** и **12** представлена на примере реакции образования 6-(алкилсульфанил)-4-амино-1-арил-3-имино-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилов **11** (схема 2.19).

Наличие трех цианогрупп в дигидрофуране **10** в реакциях с тиолом должно приводить к образованию смесей фуро[3,4-*c*]пиридиновых производных **11** и **11***. Однако согласно данным ¹Н и ¹³С ЯМР взаимодействие носит региоселективный

характер, в ходе которого был выделен только один из возможных изомеров, а именно 6-(алкилсульфанил)-4-амино-1-арил-3-имино-1,3-дигидрофуро[3,4с]пиридин-7-карбонитрилы 11, строение которых было определено с помощью метода РСА (рисунок 2.6).



Для объяснения региоселективности реакции гетероаннелирования были проведены квантово-механические расчеты молекулярных орбиталей ВЗМО (HOMO) и HCMO (LUMO) 2-[5-амино-2-арил-4-циано-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрила 10а в среде Gaussian [117] с применением метода функционала плотности (DFT-B3LYP) с базисным набором 3-21G. В ходе расчетов обнаружено, что полноценное участие в образование молекулярной орбитали HCMO (рисунок 2.7) принимают только атомы углерода цианогрупп пропандинитрильного фрагмента. Соответственно вероятность участия этих цианогрупп в реакциях нуклеофильного присоединения намного выше, нежели превращение 10 в интермедиат А (схема 2.19).



Рисунок 2.6. Молекулярное строение 4-амино-3-имино-6-(пропилсульфанил)-1фенил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрила **11ё** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.



Цианогруппы пропандинитрильного фрагмента 2-[5-амино-2-арил-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрила **10a**, согласно расчетам, являются эквивалентными, что создает предпосылки образования интермедиатов **Б** и **B** (схема 2.19) на начальных стадиях взаимодействия. Если первый из перечисленных может непосредственного подвергаться циклизации в фуро[3,4-*c*]пиридин **11**, то **B**, видимо находится в обратимом равновесии с **10** или превращается в **Б** через резонансную форму **Г**. Образование фуро[3,4-*c*]пиридина **12**, видимо, реализуется схожим образом, в ходе нуклеофильного присоединения диметиламина к одной из цианогрупп 2-[5-амино-2-фенил-4-циано-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрила **10a**.



Рисунок 2.6. Спектр ¹Н ЯМР фуро[3,4-*с*]пиридина **11в** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц)

При анализе спектральных данных синтезированных производных фуро[3,4*с*]пиридина **11** было обнаружено, что аминогруппа последних в ¹Н ЯМР проявляется в виде двух уширенных синглетов, которые в отличие от пирроло[3,4*с*]пиридинов **6** (раздел 2.4) проявляются в более слабом поле и имеют значения 7.44-7.45 и 8.42-8.48 м.д. (рисунок 2.6). Синглеты иминогруппы и СН фрагмента обнаружены при 8.28-8.36 и 6.57-6.64 м.д. соответственно. Таким образом сравнительная характеристика ¹Н ЯМР спектров близких по строению фуро[3,4с]пиридинов **11** и пирроло[3,4-с]пиридинов **6** позволяет различать данные производные друг от друга.

В свою очередь с целью исследования процесса образования дигидрофуранов **10** и разработки более оптимального метода синтеза были проведены испытания 2ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов (АТЦП) **2** с применением 2-меркаптоэтанола (2-МЕ), который, как известно, обладает более выраженными восстановительными свойствами по сравнению с незамещенными тиолами (схема 2.20).

Схема 2.20

Данное превращение в отличие от алифатических тиолов может быть реализовано без использования катализатора, что видимо обусловлено высокой реакционной способностью 2-МЕ. Согласно экспериментальным данным наличие электронодонорных групп в ароматическом кольце R приводит к снижению скорости реакции, а в случае присутствия в нем двух метоксигрупп взаимодействие вовсе не протекает. Для объяснения подобного поведения АТЦП 2 под действием 2-меркаптоэтанола была предложена схема превращения (схема 2.21).





(9л) Ph; (9м) 4-Me-C₆H₄; (9н) 2,5-(CH₃O)₂-C₆H₃;(9о) Нафт-1-ил; (9п) 4-Ph-C₆H₄; (9р) Me; (9с) цикло-Pr; (9т) трет-Bu.

Полагаем, что в ходе данного превращения 2-меркаптоэтанол атакует 2. карбонильную АТЦП группу последующая внутримолекулярная гетероциклизация приводит к аниону А. Интермедиат А по сравнению с исходным тетрацианопропенидом 2 является анионом менее слабой кислоты и в водной среде обратимо протонируется с образованием дигидрофуранов 9. Возможность выделения последних позволяет утверждать о том, что процесс циклизации предшествует стадии восстановления. Непосредственно восстановление, вероятно, осуществляется при взаимодействии 9 с избытком 2-меркаптоэтанола в ходе нуклеофильного замещения у атома серы, в результате чего образуется дисульфидное производное и анион Б. Протонирование последнего приводит к обнаруженным в ходе данной реакции дигидрофуранам 10а-ж. В анионе Б отрицательный заряд делокализован вследствие сопряжения С дицианометиленовым фрагментом, что по-видимому, способствует протеканию данного превращения. Заместители R проявляющие электронодонорный эффект дестабилизируют карбанионный центр в **Б**, что приводит к снижению выходов или полностью препятствуют протеканию реакции В ЭТОМ направлении.

Восстановление на стадии образования аниона А невозможно, так как образующийся при этом бианион В не стабилизирован резонансом.

При разработке превращения АТЦП 2 с 2-меркаптоэтанолом были предприняты попытки выделения промежуточных 2-[2-(алкил(арил))-5-амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрилов **9л-п** с целью подтверждения схемы реакции. Однако в случае применения воды в качестве среды это не удается, что видимо связано с быстрой стадией восстановления 2-гидроксиэтилсульфанильного фрагмента. Для решения данной проблемы были использованы органические растворители и основания (этанол и триэтиламин), их применение, вероятно, предотвращает протонирование аниона **A** (схема 2.21) и позволяет выделять 2-[2-(алкил(арил))-5-амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрилы **9л-п** в индивидуальном виде при подкислении реакционной массы разбавленной серной кислотой. Полученные таким методом соединения **9** были использованы во встречных синтезах.

При действии 2-меркаптоэтанола на АТЦП 20-р с алкильными группами (R = CH₃, *трет*-Ви и *цикло*-Pr) были обнаружены несколько иные особенности. Так, в случае АТЦП **20,р** с метильным и циклопропильным заместителем R превращение завершается на стадии образования 2-гидроксиэтилсульфанил замещенных дигидрофуранов 9р,с (схема 2.21). При этом последние самопроизвольно выпадают из реакционной массы в виде кристаллических осадков. Дальнейшие процессы восстановления не реализуются даже при использовании большого избытка тиола, а применение более жестких условий, например, кипячение реакционной массы с обратным холодильником, приводит к осмолению реакционных масс, из которых не удается выделить индивидуальные соединения. Полагаем, что объяснением подобного поведения АТЦП 20,р в условиях реакции является образование труднорастворимых 2-[2-(алкил(арил))-5-амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов **9p,c**, которые имеют низкую растворимость и наиболее удобным растворителем для очистки последних является ледяная уксусная кислота.

2-Пивалоил-1,1,3,3-тетрацианопропенид **2п** при вовлечении во взаимодействие с 2-меркаптоэтанолом претерпевает превращение в производное фуро[3,4-*c*]пиридина **13**, содержащее в своем составе два остатка тиола [121] (схема 2.22).

Схема 2.22



Данное превращение протекает в два этапа, на первой стадии образуется серосодержащее производное 9т, которое, как и в случае остальных АТЦП 20, р с алкильными группами самопроизвольно выпадает из реакционной массы в виде бесцветных кристаллов при необходимости может быть выделено И фильтрованием. В ИНОМ случае осадок постепенно растворяется, что свидетельствует о дальнейших превращениях, которые приводят к 4-амино-1-(трет-бутил)-1,6-бис((2-гидроксиэтил)сульфанил)-3-имино-1,3-дигидрофуро[3,4с]пиридин-7-карбонитрилу 13. Процессы восстановления соединений 2-[5-амино-2-(трет-бутил)-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4-циано-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрила 9т 4-амино-1-(*трет*-бутил)-1,6-бис((2-И гидроксиэтил)сульфанил)-3-имино-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-7карбонитрила 13 по-видимому, не реализуется вследствие наличия объемного трет-бутильного заместителя, который за счет эффекта экранирования затрудняет нуклеофильную атаку по атому серы 2-гидроксиэтилсульфанильной группы. Структура 4-амино-1-(*трет*-бутил)-1,6-бис((2-гидроксиэтил)сульфанил)-3-имино-
1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрила **13** была установлена с помощью таких методов анализа, как ИК, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопия и массспектрометрия. Для однозначного определения строения были проведены исследования с помощью РСА (рисунок 2.7).



Рисунок 2.7. Молекулярное строения 4-амино-1-(*трет*-бутил)-1,6-бис((2гидроксиэтил)сульфанил)-3-имино-1,3-дигидрофуро[3,4-*с*]пиридин-7карбонитрила 13 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

фуро[3,4-с]пиридина Особенностью строения 13 по сравнению С родственными соединениями 11 является возможность превращения с пирроло[3,4-с]пиридинового производного образованием 14 при действии разбавленной серной кислоты (схема 2.23), что является частным примером иминолактон-лактамной перегруппировки.

Предполагаемая схема превращения включает раскрытие иминолактонного цикла (схема 2.23) под действием серной кислоты с образованием карбокатиона **A**, положительный заряд в котором стабилизирован благодаря наличию алкильного заместителя, в роли которой выступает *трет*-бутильная группа и внутримолекулярную циклизацию в лактам **14**.





Структура пирроло[3,4-с]пиридина 14 была установлена комплексом ¹H MMP $^{13}\mathrm{C}$ физико-химических методов анализа, включающих ИК, И спектроскопию и масс спектрометрию. На рисунке 2.8 для сравнения представлены $^{1}\mathrm{H}$ ЯМР фуро[3,4-с]пиридина 13 исходного И спектры его продукта перегруппировки 14. Спектры ¹Н ЯМР данных соединений характеризуются наличием сигналов алкильных заместителей и триплетов гидроксильных групп, которые имеют константы спин-спинового взаимодействия ${}^{3}J = 5.5$ Гц. Уширенные синглеты аминогруппы фуро[3,4-с]пиридина 13 проявляются при 7.56 и 8.44 м.д., при этом последний наложен на сигнал иминогруппы (рисунок 2.8). Сигналы аминогруппы пирроло [3,4-с] пиридина 14 смещены в более сильное магнитное поле и имеют значения химических сдвигов 7.22 и 8.10 м.д. При этом синглет NH протона лактамного фрагмента пиррола 14 обнаружен в слабом поле при 8.98 м.д. Спектры ¹³С ЯМР соединений 13 и 14 характеризуются наличием сигналов цианогруппы, которые проявляются при 115.51 и 116.04 м.д. соответственно. Наиболее интенсивным сигналом в масс спектрах, представленных производных $[C(CH_3)_3]^+$, молекулярные является ионы последних проявляются С интенсивностью 18 и 11% соответственно.



Рисунок 2.8. Спектры ¹Н ЯМР фуро[3,4-*с*]пиридина **13** (ДМСО-*d*₆, 500 МГц) и пирроло[3,4-*с*]пиридина **14** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц)

75

Фуро[3,4-*c*]пиридин 11 в подобных условиях, при действии кислоты, не подвержен подобной перегруппировке. Взаимодействие протекает с участием иминогруппы, что приводит к ее гидролизу. (схема 2.24).

Схема 2.24



Рисунок 2.9. Фрагменты спектров ¹Н ЯМР фуро[3,4-*с*]пиридинов **11е** и **15** (ДМСО-*d*₆, 500 МГц)

Согласно представленным на рисунке 2.9 спектральным данным, спектр ¹Н ЯМР продукта взаимодействия **15** отличается от исходного фуро[3,4-*c*]пиридина **11е** небольшим сдвигом сигналов в слабое поле и отсутствием синглета иминогруппы.

2-ацил-1,1,3,3-Таким образом, В ходе проведенных испытаний тетрацианопропенидов по отношению к 2-меркаптоэтанолу было установлено, что АТЦП **2а-в,д,ё,ж,й,л** содержащие ароматические заместители R могут быть подвержены процессам восстановления с образованием 2-[5-амино-2-фенил-4циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов 10. Наличие электронодонорных групп негативно влияет на ход реакции и приводит к уменьшению скорости взаимодействия. АТЦП 20-р с алкильными заместителями не подвержены процессам восстановления и претерпевают превращение в 2-[2-алкил(арил))-5-амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4серосодержащие циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилы 9р-т. В случае 2-пивалоил-1,1,3,3-тетрацианопропенида 20 взаимодействие с 2-меркаптоэтанолом может приводить как к дигидрофурану 9т, так и фуро[3,4-с]пиридину 14. Процессы восстановления в данном случае не обнаружены ввиду экранирующего действия объемного *трет*-бутильного заместителя. Уникальной особенностью фуро[3,4-14 с]пиридина строения является возможность иминолактон-лактамной перегруппировки, что было продемонстрировано при действии на него разбавленной серной кислоты.

Продолжая исследования в данном направлении, с целью поиска универсального восстанавливающего АТЦП 2 агента, не зависящего от природы заместителя R, обнаружено, что для данных целей может быть применен борогидрид натрия, выходы дигидрофуранов **10а-л** при этом составляют 62 – 86%. (схема 2.25).

При использовании борогидрида натрия удается вовлечь во взаимодействия АТЦП **23,и**, содержащие две метоксигруппы и АТЦП **20-р** с алкильными заместителями, которые не подвержены восстановительному десульфурированию под действием 2-меркаптоэтанола.



В таблице 2.2 для сравнения приведены выходы 2-[5-амино-2-арил(алкил)-4циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов **10**, полученных действием на АТЦП **2** 2-меркаптоэтанола и борогидрида натрия. Методики синтеза дигидрофуранов **9л-п** и **10а-л** опубликованы в работе [122].

Таблица 2.2. Выходы 2-[5-амино-2-арил(алкил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрилов 10 синтезированных с использованием 2-

R исходного	Выход дигидрофуранов 10а-л	
АТЦП 2	2-Меркаптоэтанол	NaBH ₄
Ph	82	86
$4-\text{Me-C}_6\text{H}_4$	83	81
$4-MeO-C_6H_4$	54	80
$4-Cl-C_6H_4$	64	79
3-Cl-C ₆ H ₄	73	82
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	59	81
$4-Ph-C_6H_4$	64	79
Тиен-2-ил	81	84
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	-	77
$2,5-(CH_3O)_2-C_6H_3$	-	73
Me	-	62
<i>mpem</i> -Bu	-	88

меркаптоэтанола и борогидрида натрия.

Структуры синтезированных соединений **10** были установлены с помощью комплекса физико-химических методов анализа, включающие ИК, ¹Н ЯМРспектроскопию и масс-спектрометрию. Для однозначного определения строения были проведены исследования с помощью метода РСА на примере соединения **10**а (рисунок 2.10).



Рисунок 2.10. Молекулярное строение 2-[5-амино-2-фенил-4-циано-2,3дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрила **10а** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Таким образом, обобщая представленные результаты, можно сделать вывод о том, что превращения АТЦП 2 под действием тиолов, протекающие с участием карбонильной группы приводят к дигидрофурановым производным 9. Последние в случаях применения избыточного количества тиола в присутствии основания подвержены восстановительному десульфурированию с образованием дигидрофуранов 10. Применение более жестких условий взаимодействия приводит к более глубоким превращениям с участием одной из цианогрупп соединений 10, продуктами реакции при этом являются фуро[3,4-*c*]пиридины 11 и 12. Следует отметить, что процесс гетероаннелирования носит региоселективный характер и приводит к образованию одного из возможных изомеров, строение которых было

доказано методом РСА. В синтетической практике дигидрофураны 10 при необходимости могут быть получены с помощью 2-меркаптоэтанола или борогидрида натрия при действии на АТЦП 2, минуя стадию выделения серосодержащих производных 9. Обнаружено, что фуро[3,4-*c*]пиридин 13 в отличие от родственных производных 11 в кислой среде подвержен иминолактонлактамной перегруппировке.

2.6 Направления гетероциклизации 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия под действием тиолов

В ходе реализации данной работы было установлено, что 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропениды калия (АТЦП) 2 при действии на них тиолов в безводных средах (раздел 2.2) подвержены превращениям, которые приводят к образованию 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 4 (направление А, схема 2.26). Взаимодействие АТЦП 2 с тиолами в водной среде (раздел 2.5), как правило, реализуется с участием карбонильной группы исходных соединений и приводят к дигидрофурановым производным 9 (направление Б, схема 2.26).

Схема 2.26



Согласно данным РСА (рисунок 2.11) [123] карбонильная группа в АТЦП 2 участвует в образовании координационных связей с противоионом, в качестве которого выступает катион калия. Видимо, что при проведении превращений 2ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия 2 с тиолами в безводных средах (направление A, схема 2.26) данные связи сохраняются и затрудняют нуклеофильную атаку по карбонильной группе, результатом чего являются пиридины строения 4. В водных средах же имеет место процесс диссоциации, что способствует реализации направления Б (схема 2.26).



Рисунок 2.11. Молекулярное строение 2-бензоил-1,1,3,3-тетрацианопропенида калия **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Однако, при разработке *one-pot* методов синтеза пирроло[3,4-*c*]пиридинов **6** (схема 2.13, раздел 2.4) и пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов **8** (схема 2.14, раздел 2.4) образование дигидрофурановых производных, несмотря на наличие воды в реакционной массе, обнаружено не было. Поэтому было предложено иное объяснение, которое заключается в возможности ANRORC перегруппировки дигидрофуранов **9** в пиридин-3,5-дикарбонитрилы **4** в условиях реакции. То есть оба направления, представленные на схеме 2.26 равновероятно реализуются в ходе взаимодействия, но соединения **9** в присутствии основания на одной из стадий превращения перегруппировываются в **4**. К сожалению, при попытках вовлечения в превращения дигидрофуранов **9** в присутствии тиола с целью доказательства данного предположения было выделено не содержащее в своем составе серу производное **10а**. С другой стороны, при нагревании **9а** в среде безводного пиридина был выделен 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенид пиридиния **2с**, что доказывает возможность предложенной ретро реакции (схема 2.27).



Таким образом, полагаем, что на направления превращений 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов 2 с тиолами могут оказывать влияние координационные связи рассматриваемых соединений и ретро процессы, протекающие с раскрытием дигидрофуранового цикла в реакционной массе.

2.7 Исследование антимикробной активности 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов

4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов Представители 4 синтезированные в ходе данной работы были исследованы на предмет антимикробной активности с применением метицилленрезистентных (MRSA) штаммов золотистого стафилококка, которые согласно литературным данным не восприимчивы ко многим бета-лактамным антибиотикам и могут представляют угрозу для человека [124]. Другой причиной, по которой был обусловлен выбор именно грамположительных бактерий является то, что в работе [125] посвященной биологической 2-амино-6исследованию активности родственных сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих в четвертом положении фрагмент витамина В6, было показано, что данные соединения малоэффективны по отношению к грамотрицательным штаммам микроорганизмов.

Испытания антимикробной активности были осуществлены на базе медицинского факультета ЧГУ им. И.Н. Ульянова с использованием следующих

Схема 2.27

культур: Staphylococcus aureus ATCC43300, Staphylococcus aureus ATCC29213, Staphylococcus aureus ATCC25923. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) испытуемых соединений была определена с помощью метода серийных разведений [126] с применением ДМСО в качестве растворителя препарата. В роли использован Результаты стандарта ванкомицин. первичных испытаний антимикробной активности представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Минимальная подавляющая концентрация пиридинов 4 МПК,

Структура и	Staphylococcus	Staphylococcus	Staphylococcus
шифр	aureus ATCC43300	aureus ATCC29213	aureus ATCC25923
соединения			
4a	>64	>64	>64
4н	>64	>64	>64
4к	64	>64	>64
4e	32	>64	64
4л	32	64	32
Ванкомицин	2.5	2.5	2.5

мкг/мл

В ходе проведенных биологических испытаний было обнаружено, что пиридин-3,5-дикарбонитрилы 4е и 4л, содержащие в четвертом положении 4метоксифенилкарбонильную группу, подавляют рост штаммов золотистого стафилоккока: Staphylococcus aureus ATCC43300, Staphylococcus aureus АТСС29213, Staphylococcus aureus АТСС25923 при концентрациях раствора 32-64 мкг/мл. Вполне вероятно, что при целенаправленном изучении вопроса антимикробной активности соединений 4. подборе при необходимого функционального окружения, можно добиться более оптимальных показателей МПК.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за полнотой протекания превращений и чистоту синтезированных соединений осуществляли при помощи метода тонкослойной хроматографии (TCX) на пластинках Sorbfil-ПТСХ-АФ-А-УФ, проявитель - УФ-облучение (245/365 нм), пары иода и термическое разложения. Температуры плавления полученных соединений определяли на приборе Optimelt MPA100. Спектры 1 Н и ¹³С ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX500 (500 и 125 МГц) и Agilent DDR2 400 (400 и 100 МГц), растворитель – ДМСО-d₆. Масс-спектры были получены на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (электронный удар, 70 эВ). Массспектры высокого разрешения записывали на приборе Bruker MaXis 4G QTOF. ИК спектры были получены на приборе ИК-Фурье-спектрофотометр ФСМ-1202 в тонком слое вазелинового масла. Элементный анализ проведен на CHNанализаторе vario Micro cube. Рентгеноструктурные исследования проводили на дифрактометре "StadiVari Pilatus 100К" фирмы "STOE" (МоКа излучение). Расчеты структур проводили с помощью пакета программ "STOE X-Area" [127] и SHELXTL-97 [128]. Молекулярная графика представлена в результате обработки с применением программы DIAMOND (Brandenburg, 2000) [129].

3.1 Синтез 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия (АТЦП) 2а-р



Раствор арил(гетерил)метилкетона (0.1 моль) в 50 мл ДМСО смешивали с 3 мл концентрированной серной кислоты и нагревали при перемешивании до 80-90°С. В полученную смесь небольшими порциями прибавляли 5 г (0.048 моль) NaBr, при этом наблюдали бурное выделение диметилсульфида и уменьшение объема реакционной массы. После прекращения реакции (10-15 мин), о чем свидетельствует уменьшение интенсивности выделения (CH₃)₂S, раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 50 мл дистиллированной воды.

Алкилглиоксали из ацетона, циклопропилметилкетона и пинаколина для синтеза **20-р** были получены с применением оксида селена (IV) [100].

В отдельном стакане растворяли 16 г (0.1 моль) брома в 600 мл дистиллированной воды и прибавляли к нему 13.2 г (0.2 моль) малонодинитрила в этаноле. После обесцвечивания реакционной массы, что свидетельствует о завершении реакции бромирования, к нему добавляли ранее полученный раствор глиоксаля и смесь перемешивали в течение 20-30 мин. Выпавшие кристаллы 3ацилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила 1 отфильтровывали и промывали водой, в дальнейшие превращения последние вводили без дополнительной очистки. При необходимости они могут быть перекристаллизованы из смеси 1,4диоксана и ацетонитрила в соотношении 1:1.

Синтезированные 3-ацилциклопропан-1,1,2,2на предыдущем этапе тетракарбонитрилы 1а-р (0.05 моль) суспензировали в 50 мл дистиллированной воды и нагревали в присутствии 4.9 г (0.05 моль) ацетата калия, при этом наблюдали растворение исходных соединений С образованием желтого прозрачного раствора, что свидетельствует о завершении реакции раскрытия циклопропанового кольца. Выпавшие окрашенные кристаллы 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов 2а-р после охлаждения реакционной массы были изолированы фильтрованием и использованы в дальнейших синтезах без дополнительной Выходы 2-ацил-1,1,3,3очистки. синтезированных тетрацианопропенидов калия 2а-р представлены в пересчете на исходные кетоны.

Методика синтеза и спектральные данные 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов калия (АТЦП) **2** были опубликованы в работе [114].

2-Бензоил-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2а). Желтые кристаллы, т. пл. 272-273°С (разл.), выход 60%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.96 (2H, д, *J* = 7.3 Гц, C₆H₅); 7.81 (1H, т, *J* = 7.3 Гц, C₆H₅); 7.66 (2H, т, *J* = 7.9 Гц, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 193.1, 165.7, 136.4, 133.6, 130.4, 130.4, 117.9, 115.3, 51.2. HRMS найдено 245.0470, вычислено для C₁₄H₅N₄O [M]⁺: 245.0469.

2-(4-Метилбензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (26). Лимонно-желтые кристаллы, т. пл. 277-278°С (разл.), выход 69%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.85 (2H, д, *J* = 7.3 Гц, С₆Н₄); 7.46 (2H, д, *J* = 7.9 Гц, С₆H₄); 2.45 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 192.5, 166.0, 147.4, 131.2, 131.0, 130.5, 117.9, 115.4, 51.1, 22.3. HRMS найдено 259.0626, вычислено для C₁₅H₇N₄O [M]⁺: 259.0625.

2-(4-Метоксибензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2в). Бесцветные кристаллы, т. пл. 306-308°С (разл.), выход 75%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 7.91 (2H, д, *J* = 9.2 Гц, С₆Н₄); 7.17 (2H, д, *J* = 9.2 Гц, С₆Н₄); 3.92 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 191.2, 166.2, 165.7, 133.0, 126.6, 118.0, 115.8, 115.5, 56.7, 51.0. HRMS найдено 275.0576, вычислено для С₁₅H₇N₄O₂ [M]⁺: 275.0574.

2-(4-Бромбензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2г). Желтые кристаллы, т. пл. 260-261°С (разл.), выход 58%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.85 – 7.93 (4H, м, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 192.3, 165.0, 133.7, 132.6, 132.2, 130.9, 117.8, 115.1, 51.2. HRMS найдено 322.9576 и 324.9555, вычислено для C₁₄H₄BrN₄O [M]⁺: 322.9574 и 324.9554.

2-(4-Хлорбензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2д). Желтые кристаллы, т. пл. 258-259°С (разл.), выход 62%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.81 – 7.96 (4H, м, С₆H₄). HRMS найдено 279.0080 и 281.0052, вычислено для С₁₄H₄ClN₄O [M]⁺: 279.0079 и 281.0050.

2-(4-Нитробензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2е). Оранжевые кристаллы, т. пл. 253-254°С (разл.), выход 49%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 8.45 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, С₆Н₄); 8.25 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, С₆H₄). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 192.2, 164.4, 152.1, 137.8, 131.9, 125.7, 117.7, 115.0, 51.4. HRMS найдено 290.0321, вычислено для C₁₄H₄N₅O₃ [M]⁺: 290.0320.

2-(4-Фенилбензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2ё). Желтые кристаллы, т. пл. 286-288°С (разл.), выход 57%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.47 (1H, т, *J* = 7.3 Гц, 4-PhC₆H₄); 7.54 (2H, т, *J* = 7.2 Гц, 4-PhC₆H₄); 7.78 – 7.81 (2H,

м, 4-PhC₆H₄); 7.93 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, 4-PhC₆H₄); 8.01 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, 4-PhC₆H₄); HRMS найдено 321.0783, вычислено для C₂₀H₉N₄O [M]⁺: 321.0782.

2-(3-Хлорбензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2ж). Жёлтые кристаллы, т. пл. 320-321°С (разл.), выход 51%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.95 (2H, д, *J* = 8.0 Гц, С₆Н₄); 7.90 (1H, д, *J* = 8.6 Гц, С₆Н₄); 7.71 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, С₆Н₄). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 192.1, 164.7, 136.2, 135.4, 135.3, 132.7, 129.5, 129.1, 117.8, 115.1, 51.4. HRMS найдено 279.0081 и 281.0052, вычислено для С₁₄Н₄СlN₄O [M]⁺: 279.0079 и 281.0050.

2-(3,4-Диметоксибензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (23). Бесцветные кристаллы, т. пл. 331-332°С (разл.), выход 80%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 7.56 (1H, дд, *J* = 8.5 Гц, *J* = 1.8 Гц, С₆Н₃); 7.42 (1H, д, *J* = 1.8 Гц, С₆Н₃); 7.20 (1H, д, *J* = 8.5 Гц, С₆Н₃). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 191.1, 166.2, 155.8, 150.2, 127.1, 126.5, 118.1, 115.5, 112.3, 110.4, 56.9, 56.5, 51.2. HRMS найдено 305.0681, вычислено для C₁₆H₉N₄O₃ [M]⁺: 305.0680.

2-(2,5-Диметоксибензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2и). Бесцветные кристаллы, т. пл. 326-327°С (разл.), выход 74%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.23 (1H, уш.с, C₆H₃); 7.41 – 7.54 (2H, м, C₆H₃). HRMS найдено 305.0682, вычислено для C₁₆H₉N₄O₃ [M]⁺: 305.0680.

2-(2,4-Дихлорбензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2й). Желтые кристаллы, т. пл. 299-300°С (разл.), выход 48%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 7.96 (1H, д, *J* = 8.5 Гц, С₆Н₃); 7.90 (1H, д, *J* = 1.8 Гц, С₆Н₃); 7.69 (1H, дд, *J* = 6.1 Гц, *J* = 1.8 Гц, С₆Н₃). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 190.5, 165.0, 140.7, 135.5, 135.4, 132.5, 131.2, 129.2, 117.7, 115.3, 51.8. HRMS найдено 312.9694 и 314.9661, вычислено для C₁₄H₃Cl₂N₄O [M]⁺: 312.9689 и 314.9660.

2-(Нафт-1-оил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2к). Желтые кристаллы, т. пл. 218-220°С (разл.), выход 55%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 9.00 (1H, д, *J* = 8.5 Гц, С₁₀Н₇); 8.38 (1H, д, *J* = 7.9 Гц, С₁₀H₇); 8.24 (1H, д, *J* = 6.7 Гц, С₁₀H₇); 8.13 (1H, д, *J* = 7.9 Гц, С₁₀H₇); 7.74 – 7.82 (2H, м, С₁₀H₇); 7.70 (1H, д, *J* = 7.9 Гц, С₁₀H₇). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 194.5, 166.9, 137.4, 135.8,

134.6, 131.0, 130.4, 129.9, 129.2, 128.0, 126.2, 126.1, 118.1, 115.5, 51.9. HRMS найдено 295.0623, вычислено для C₁₈H₇N₄O [M]⁺: 295.0625.

2-(Тиен-2-оил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2л). Желто-зеленые кристаллы, т. пл. 256-257°С (разл.), выход 73%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 8.27 (1H, т, *J* = 5.6 Гц, C₄H₃S); 7.96 (1H, д, *J* = 5.1 Гц, C₄H₃S); 7.35 (1H, т, *J* = 5.1 Гц, C₄H₃S). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 184.9, 165.1, 140.3, 139.8, 138.5, 130.6, 117.9, 115.4, 51.4. HRMS найдено 251.0032, вычислено для C₁₂H₃N₄OS [M]⁺: 251.0033.

2-(5-Бром-тиен-2-оил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2м). Желто-зеленые кристаллы, т. пл. 276-278°С (разл.), выход 77%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.88 (1H, д, *J* = 4.3 Гц, C₄H₂S); 7.53 (1H, д, *J* = 4.3 Гц, C₄H₂S). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 184.0, 163.9, 141.7, 139.5, 134.4, 127.0, 117.8, 115.2, 51.6. HRMS найдено 328.9140 и 330.9119, вычислено для C₁₂H₂BrN₄OS [M]⁺: 328.9138 и 330.9118.

2-(Фур-2-оил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2н). Желто-зеленые кристаллы, т. пл. 292-293°С (разл.), выход 74%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 8.23 (1H, c, C₄H₃O); 7.71 (1H, д, *J* = 3.7 Гц, C₄H₃O); 6.87 (1H, дд, *J* = 3.7 Гц, *J* = 1.2 Гц, C₄H₃O). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 179.3, 164.1, 151.9, 149.8, 125.1, 117.9, 115.4, 114.7, 51.5. НRMS найдено 235.0260, вычислено для C₁₂H₃N₄O₂ [M]⁺: 235.0261.

2-Ацетил-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (20). Бесцветные кристаллы, т. пл. 296-297°С (разл.), выход 55%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.43 (3H, с, CH₃). HRMS найдено 183.0311, вычислено для C₉H₃N₄O [M]⁺: 183.0312.

2-Пивалоил-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2п). Коричневато-желтые кристаллы, т. пл. 281-283°С (разл.), выход 68%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.19 (9H, с, С(CH₃)₃). HRMS найдено 225.0781, вычислено для C₁₂H₉N₄O [M]⁺: 225.0782.

2-(Циклопропилкарбонил)-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия (2р). Желтые кристаллы, т. пл. 271-273°С (разл.), выход 57%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-

*d*₆), δ, м.д.: 2.21 – 2.30 (1H, м, CH); 1.12 – 1.24 (2H, м, CH₂); 0.91 – 1.05 (2H, м, CH₂). HRMS найдено 209.0470, вычислено для C₁₁H₅N₄O [M]⁺: 209.0469.

3.2 Синтез 6-[алкил(арил)сульфанил]-2-амино-4-ацилпиридин-3,5-

дикарбонитрилов 4а-м



Метод А. 2-Амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил З (1 ммоль), полученный по известной методике [100] действием на 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропениды калия 2 газообразного HCl, растворяли в 30 мл 1,4-диоксана. К полученному раствору прибавляли 1 ммоль тиофенола и 0.10 г (1 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали в закрытом сосуде течение 5-10 мин при комнатной температуре (контроль TCX), затем разбавляли избыточным количеством дистиллированной воды (100 мл) и нейтрализовывали 5% раствором H₂SO₄. Образовавшийся бесцветный кристаллический осадок соединения 4 был отфильтрован и очищен кристаллизацией из этанола.

Метод Б. В 15 мл безводного ДМСО при небольшом нагревании (30-40°С) растворяли 0.15 г (6.5 ммоль) натрия или 0.15 г (6.3 ммоль) гидрида натрия. К полученному раствору димсил-натрия в ДМСО прибавляли 1 ммоль 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенида калия 2 и 1 ммоль тиола, реакционная масса при этом приобретает насыщенную красную окраску. Полученную смесь выдерживали в течение суток в закрытом сосуде и разбавляли 100 мл дистиллированной воды, нейтрализовывали 5% раствором серной кислоты. Образовавшийся бесцветный кристаллический осадок соединения 4 был отфильтрован и очищен методом кристаллизации из смеси ацетонитрил-вода в соотношении 1:1. После перекристаллизации осадок приобретает творожистый вид.

Метод А был применен для синтеза 2-амино-6-арилсульфанил-4ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **4а-в**, которые в шестом положении пиридинового кольца содержат остаток тиофенола. 2-Амино-4-ацил-6хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилы За-в использованные в качестве исходных соединений в методе А являются известными и ранее были описаны и охарактеризованы в работе [100]. Синтез последних в оригинальной методике подразумевает применение бутанола-2 в качестве растворителя среды, в ходе данной работы было обнаружено, что для данных целей наиболее оптимальным является пропанол-2, использование которого упрощает стадию выделения соединений За-в из реакционной массы. Методика с применением АТЦП 2 в соединений Б) качестве исходных (метод является общим 6для [алкил(арил)сульфанил]-2-амино-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 4а-м, которая была представлена в работе [115].

2-Амино-4-бензоил-6-(фенилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (4а).
Бесцветные кристаллы, т. пл. 212-213°С (разл.), выход 64%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.48 – 7.54 (3H, м, C₆H₅); 7.62 – 7.69 (4H, м, C₆H₅); 7.81 (1H, т, *J* = 7.3 Гц, C₆H₅); 8.01 (2H, д, *J* = 7.3 Гц, C₆H₅); 8.15 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 191.1, 166.67, 159.2, 159.7, 136.1, 134.8, 133.1, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 126.7, 114.0, 113.7, 89.7, 83.8. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 356 [M]⁺ (13), 105 [PhCO]⁺ (100). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1639 (C=O); 2219 (C≡N); 3227, 3329 (NH₂). Найдено, %: С 67.26; Н 3.40; N 15.86. Вычислено для C₂₀H₁₂N₄OS, %: С 67.40; Н 3.39; N 15.72.

2-Амино-4-(4-метилбензоил)-6-(фенилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (46). Бесцветные кристаллы, т. пл. 240-241°С (разл.), выход 79%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.45 (3H, с, C₆H₄C<u>H</u>₃); 7.46 (2H, д, *J* = 8.3 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.48 – 7.54 (3H, м, SC₆H₅); 7.62 – 7.69 (2H, м, SC₆H₅); 7.97 (2H, д, *J* = 8.3 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.12 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 190.4, 166.6, 159.2, 157.0, 147.2, 134.8, 130.8, 130.2, 129.8, 129.5, 126.8, 114.0, 113.7, 89.7, 83.8, 21.5. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 370 [M]⁺ (19), 119 [ArCO]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1637 (C=O); 2218 (C≡N); 3226, 3330 (NH₂). Найдено, %: C 68.20; H 3.79; N 15.27. Вычислено для C₂₁H₁₄N₄OS, %: C 68.09; H 3.81; N 15.13.

2-Амино-4-(4-метоксибензоил)-6-(фенилсульфанил)пиридин-3,5-

дикарбонитрил (4в). Бесцветные кристаллы, т. пл. 221-223°С (разл.), выход 75%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.91 (3H, с, C₆H₄OC<u>H</u>₃); 7.15 (2H, д, *J* = 9.1 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.48 – 7.53 (3H, м, SC₆H₅); 7.61 – 7.67 (2H, м, SC₆H₅); 7.89 (2H, д, *J* = 9.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.10 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 188.7, 166.35, 165.13, 159.0, 157.0, 134.6, 132.6, 129.6, 129.3, 126.6, 125.9, 114.8, 113.9, 113.5, 89.6, 83.65, 55.7. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 386 [M]⁺ (21), 135 [ArCO]⁺ (100). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1642 (C=O); 2220 (C≡N); 3228, 3329 (NH₂). Найдено, %: С 65.31; Н 3.66; N 14.69. Вычислено для C₂₁H₁₄N₄O₂S, %: С 65.27; Н 3.65; N 14.50.

2-Амино-4-бензоил-6-(пропилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (4г). Бесцветные кристаллы, т. пл. 168-169°С (разл.), выход 68%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.01 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, SCH₂CH₂CH₂C_{H₃}); 1.70 (2H, секстет, *J* = 7.2 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 3.24 (2H, т, *J* = 7.1 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 7.64 (2H, т, *J* = 7.4 Гц, C₆<u>H₅</u>); 7.83 (1H, т, *J* = 7.4 Гц, C₆<u>H₅</u>); 7.96 (2H, д, *J* = 7.7 Гц, C₆<u>H₅</u>); 8.31 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 322 [M]⁺ (21), 307 [M – CH₃]⁺ (5), 293 [M – C₂H₅]⁺ (12), 280 [M – C₃H₆]⁺ (4), 105 [PhCO]⁺ (74), 77 [Ph]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1646 (C=O); 2218 (C=N); 3226, 3330 (NH₂). Найдено, %: C 63.09; H 4.44; N 17.31. Вычислено для C₁₇H₁₄N₄OS, %: C 63.33; H 4.38; N 17.38.

2-Амино-4-(4-метилбензоил)-6-(пропилсульфанил)пиридин-3,5-

дикарбонитрил (4д). Бесцветные кристаллы, т. пл. 171-172°С (разл.), выход 72%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.01 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂C<u>H₂CH₃</u>); 1.69 (2H, секстет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H₂CH₃</u>); 2.44 (3H, с, C₆H₄C<u>H₃</u>); 3.24 (2H, т, *J* = 7.1 Гц, SC<u>H₂CH₂CH₃</u>); 7.44 (2H, д, *J* = 8.0 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.84 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.30 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [M]⁺ (30), 321 [M – CH₃]⁺ (7), 308 [M – C₂H₄]⁺ (10), 307 [M – C₂H₅]⁺ (21), 243 [M – C₃H₇]⁺ (3), 119 [ArCO]⁺ (58), 77 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1642 (C=O); 2219 (C=N); 3227, 3334 (NH₂). Найдено, %: C 64.18; H 4.85; N 16.54. Вычислено для C₁₈H₁₆N₄OS, %: C 64.26; H 4.79; N 16.65.

2-Амино-4-(4-метоксибензоил)-6-(пропилсульфанил)пиридин-3,5-

дикарбонитрил (4е). Бесцветные кристаллы, т. пл. 191-193°С (разл.), выход 76%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.01 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₃); 1.70 (2H, секстет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 3.23 (2H, т, *J* = 7.3 Гц, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 3.91 (3H, с, C₆H₄OC<u>H</u>₃); 7.14 (2H, д, *J* = 8.8 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.91 (2H, д, *J* = 8.7 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 8.25 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 13.24, 22.14, 31.55, 55.98, 82.40, 90.04, 114.04, 114.20, 115.04, 126.22, 132.75, 156.84, 159.22, 165.33, 167.66, 189.14. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0тн}, %): 353 [M + 1]⁺ (10), 352 [M]⁺ (51), 337 [M – CH₃]⁺ (11), 324 [M – C₂H₄]⁺ (10), 323 [M – C₂H₅]⁺ (18), 309 [M – C₃H₇]⁺ (5), 135 [ArCO]⁺ (100), 107 [Ar]⁺ (11), 92 [Ar – CH₃]⁺ (24). ИК спектр, v, см⁻¹: 1632 (C=O); 2222 (C=N); 3225, 3330 (NH₂). Найдено, %: C 61.33; H 4.51; N 16.00. Вычислено для C₁₈H₁₆N₄O₂S, %: C 61.35; H 4.58; N 15.90.

2-Амино-4-(нафт-1-оил)-6-(пропилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил

(4ё). Бесцветные кристаллы, т. пл. 190-191°С, выход 61%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.02 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.72 (2H, секстет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 3.25 (2H, т, *J* = 7.2 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 7.66 (1H, т, *J* = 7.6 Гц, C₁₀H₇); 7.72 (1H, т, *J* = 7.6 Гц, C₁₀H₇); 7.83 (1H, т, *J* = 7.3 Гц, C₁₀H₇); 8.08 (1H, д, *J* = 7.3 Гц, C₁₀H₇); 8.15 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, C₁₀H₇); 8.39 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, C₁₀H₇); 8.28 (2H, уш.с, NH₂); 9.03 (1H, д, *J* = 8.6 Гц, C₁₀H₇). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0тн}, %): 373 [M + 1]⁺ (7), 372 [M]⁺ (27), 357 [M − CH₃]⁺ (5), 344 [M − C₂H₄]⁺ (10), 343 [M − C₂H₅]⁺ (33), 155 [ArCO]⁺ (64), 127 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1629 (C=O); 2219 (C=N); 3221, 3328 (NH₂). Найдено, %: C 67.53; H 4.44; N 14.86. Вычислено для C₂₁H₁₆N₄OS, %: C 67.72; H 4.33; N 15.04.

2-Амино-6-пропилсульфанил-4-(тиен-2-оил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (4ж). Бесцветные кристаллы, т. пл. 218-220°С (разл.), выход 76%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.00 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂); 1.69 (2H, секстет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H₂CH₃</u>); 1.69 (2H, секстет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H₂CH₃</u>); 7.33 – 7.37 (1H, м, C₄<u>H₃</u>S); 7.98 – 7.99 (1H, м, C₄<u>H₃</u>S); 8.36 – 8.38 (1H, м, C₄<u>H₃</u>S); 8.01 – 8.60 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 329 [M + 1]⁺ (12), 328 [M]⁺ (87), 110 [ArCO]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1641 (C=O); 2219 (C≡N); 3231, 3319 (NH₂).

Найдено, %: С 55.01; Н 3.70; N 16.67. Вычислено для C₁₅H₁₂N₄OS₂, %: С 54.86; Н 3.68; N 17.06.

2-Амино-4-пивалоил-6-(пропилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (43). Бесцветные кристаллы, т. пл. 141-143°С, выход 78%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.99 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.28 (9H, c, C(CH₃)₃); 1.67 (2H, секстет, *J* = 7.2 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 3.20 (2H, т, *J* = 7.1 Гц, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 8.28 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 302 [M]⁺ (23), 274 [M – C₂H₄]⁺ (6), 246 [M – C₄H₈]⁺ (7), 219[M – C₄H₈ – CO]⁺ (12), 218 [M – C₄H₉ – CO]⁺ (100), 57 [C₄H₉]⁺ (82). ИК спектр, v, см⁻¹: 1639 (C=O); 2217 (C=N); 3227, 3317 (NH₂). Найдено, %: С 59.47; H 6.11; N 18.25. Вычислено для C₁₅H₁₈N₄OS, %: C 59.58; H 6.00; N 18.53.

2-Амино-4-бензоил-6-(этилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (4и). Бесцветные кристаллы, т. пл. 239-240°С (разл.), выход 64%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.35 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₃); 3.27 (2H, квартет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₃); 7.64 (2H, т, *J* = 7.9 Гц, C₆H₅); 7.83 (1H, т, *J* = 7.4 Гц, C₆H₅); 7.95 (2H, д, *J* = 7.3 Гц, C₆H₅); 8.31 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 309 [M + 1]⁺ (21), 308 [M]⁺ (94), 280 [M – C₂H₄]⁺ (22), 279 [M – C₂H₅]⁺ (66), 105 [PhCO]⁺ (100), 77 [Ph]⁺ (96). ИК спектр, v, см⁻¹: 1644 (C=O); 2216 (C=N); 3230 (NH₂). Найдено, %: C 62.09; H 3.95; N 18.10. Вычислено для C₁₆H₁₂N₄OS, %: C 62.32; H 3.92; N 18.17.

2-Амино-4-(4-метилбензоил)-6-(этилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил

(4й). Бесцветные кристаллы, т. пл. 241-243°С (разл.), выход 68%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.34 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H</u>₃); 2.44 (3H, с, C₆H₄C<u>H</u>₃); 3.25 (2H, квартет, *J* = 7.3 Гц, SC<u>H</u>₂CH₃); 7.44 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.84 (2H, д, *J* = 8.2 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.29 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 322 [M]⁺ (41), 307 [M – CH₃]⁺ (6), 293 [M – C₂H₅]⁺ (16), 119 [ArCO]⁺ (74), 91 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1648 (C=O); 2220 (C=N); 3232, 3328 (NH₂). Найдено, %: C 63.01; H 4.46; N 17.29. Вычислено для C₁₇H₁₄N₄OS, %: C 63.33; H 4.38; N 17.38.

2-Амино-4-(4-метоксибензоил)-6-(этилсульфанил)пиридин-3,5-

дикарбонитрил (4к). Бесцветные кристаллы, т. пл. 212-213°С (разл.), выход 71%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.34 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂C<u>H</u>₃); 3.26 (2H, квартет, *J* = 7.3 Гц, SC<u>H</u>₂CH₃); 3.91 (3H, с, C₆H₄OC<u>H</u>₃); 7.15 (2H, д, *J* = 8.9 Гц, С₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.91 (2H, д, *J* = 8.9 Гц, С₆<u>H</u>₄OCH₃); 8.27 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 339 [M + 1]⁺ (16), 338 [M]⁺ (66), 310 [M – C₂H₄]⁺ (13), 309 [M – C₂H₅]⁺ (21), 295, 135 [ArCO]⁺ (100), 107 [Ar]⁺ (25), 92 (50). ИК спектр, v, см⁻¹: 1633 (C=O); 2219 (C=N); 3227, 3326 (NH₂). Найдено, %: С 60.14; Н 4.19; N 16.50. Вычислено для C₁₇H₁₄N₄O₂S, %: С 60.34; Н 4.17; N 16.56.

2-Амино-6-(бутилсульфанил)-4-(4-метилбензоил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (**4л**). Бесцветные кристаллы, т. пл. 165-167°С, выход 63%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.93 (3H, т, J = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.43 (2H, секстет, J = 7.5 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.67 (2H, квинтет, J = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.44 (3H, с, C₆H₄C<u>H</u>₃); 3.26 (2H, т, J = 7.4 Гц, SC<u>H</u>₂CH₂CH₂CH₃); 7.44 (2H, д, J = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.84 (2H, д, J = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.25 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 351 [M + 1]⁺ (9), 350 [M]⁺ (45), 321 [M – C₂H₅]⁺ (11), 308 [M – C₃H₆]⁺ (18), 280, 279 [M – C₄H₈ – CH₃]⁺, 119 [ArCO]⁺ (38), 91 [Ar]⁺ (78), 41 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1633 (C=O); 2223 (C=N); 3228, 3331 (NH₂). Найдено, %: C 64.95; H 5.28; N 15.78. Вычислено для C₁₉H₁₈N₄OS, %: C 67.12; H 5.18; N 15.99.

2-Амино-6-(бутилсульфанил)-4-(4-метоксибензоил)пиридин-3,5-

дикарбонитрил (4м). Бесцветные кристаллы, т. пл. 174-176°С, выход 69%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.92 (3H, т, J = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C_M); 1.43 (2H, секстет, J = 7.5 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.66 (2H, квинтет, J = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.26 (2H, т, J = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.91 (3H, с, C₆H₄OC<u>H₃</u>); 7.14 (2H, д, J = 8.9 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.91 (2H, д, J = 8.8 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 8.25 (2H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 367 [M + 1]⁺ (24), 366 [M]⁺ (100), 337 [M – C₂H₅]⁺ (24), 324 [M – C₃H₆]⁺ (40), 296 (35), 135 [ArCO]⁺ (13). ИК спектр, v, см⁻¹: 1629 (C=O); 2226 (C=N); 3226, 3334 (NH₂). Найдено, %: C 62.15; H 5.05; N 15.10. Вычислено для C₁₉H₁₈N₄O₂S, %: C 62.28; H 4.95; N 15.29.

3.3 Синтез метил (этил) 3-[(6-диамино-4-ацил-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетатов **4н-ф** и метил (этил) 3,6-диамино-4-ацил-5-

цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов 5а-и



Метод А. В 50 мл безводного пиридина растворяли 1 ммоль 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенида калия 2, к полученному раствору прибавляли 1.5 ммоль метилового (этилового) эфира тиогликолевой кислоты и смесь кипятили в течение 3 часов. После завершения превращения (контроль TCX) реакционная масса была охлаждена и разбавлена насыщенным водным раствором KCl (50 мл). Выпавшие оранжевые (желтые) кристаллы соединения 5 отфильтровывали и очищали кристаллизацией из ледяной уксусной кислоты.

Метод Б. В 20 мл 1,4-диоксана растворяли 1 ммоль 2-амино-4-ацил-6хлорпиридин-3,5-дикарбонитрила 3 полученного по известной методике [100], прибавляли к полученному раствору 1 ммоль метилового (этилового) эфира тиогликолевой кислоты и 0,1 г (1 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 5-10 минут (контроль TCX) и выливали в 50 мл дистиллированной воды. Выпавшие бесцветные кристаллы метил 3-[(6-диамино-4-ацил-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетата (этил) 4 отфильтровывали и перекристаллизовывали из разбавленной уксусной кислоты. Синтезированные таким способом соединения 4н-ф были охарактеризованы и вовлечены в дальнейшие взаимодействия с целью синтеза метил (этил) 3,6диамино-4-ацил-5-цианотиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилатов Для 5а-и. достижения поставленной цели 1 ммоль метил (этил) 3-[(6-диамино-4-ацил-3,5дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетат 4 растворяли в 5 мл 1,4-диоксана и прибавляли к полученному раствору 0.1 г (1 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу кипятили в течение 30 минут (контроль TCX), охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 30 мл дистиллированной воды. Выпавшие кристаллы соединений **5а-и** оранжевого или желтого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

Метод Б был использован для выделения и характеристики метил (этил) 3-[(6-диамино-4-ацил-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетатов **4н-ф**. Выходы 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридинов **5а-и** полученные методом Б представлены в пересчете на исходные АТЦП **2**. Разработанные в ходе данной работы методики синтеза соединений **4н-ф** и **5а-и** были опубликованы в работе [116].

3.3.1 Характеристика метил (этил) 3-[(6-диамино-4-ацил-3,5дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетатов **4н-ф**

Метил 3-[(6-диамино-4-бензоил-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетат (4н). Бесцветные кристаллы, т. пл. 209-210°С, выход 69%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.69 (3H, c, OCH₃); 4.22 (2H, c, SCH₂); 7.63 (2H, т, *J* = 7.8 Гц, C₆<u>H</u>₅); 7.82 (1H, т, *J* = 7.4 Гц, C₆<u>H</u>₅); 7.95 (2H, д, *J* = 7.4 Гц, C₆<u>H</u>₅); 8.33 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 32.2, 53.1, 83.5, 89.9, 114.1, 114.3, 130.1, 130.5, 133.5, 136.5, 156.8, 159.5, 166.4, 168.8, 191.4. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 352 [M]⁺ (52), 337 [M – CH₃]⁺ (13), 279 [M – CH₂CO₂CH₃]⁺ (17), 105 [C₆H₅CO]⁺ (100), 77 [C₆H₅]⁺ (19). ИК спектр, v, см⁻¹: 1632 (C=O); 1751 (CO₂Me); 2223 (C=N); 3226, 3330 (NH₂). Найдено, %: С 57.99; H 3.46; N 15.87. Вычислено для C₁₇H₁₂N₄O₃S, %: C 57.95; H 3.43; N 15.90.

Этил **3-[(6-диамино-4-бензоил-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетат** (40). Бесцветные кристаллы, т. пл. 161-162°С, выход 64%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.21 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, OCH₂CH₃); 4.13 (2H, квартет, *J* = 7.0 Гц, OCH₂CH₃); 4.21 (2H, с, SCH₂); 7.63 (2H, т, *J* = 7.7 Гц, C₆H₅); 7.82 (1H, т, *J* = 7.4 Гц, C₆H₅); 7.94 (2H, д, *J* = 7.7 Гц, C₆H₅); 8.32 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 14.5, 32.4, 61.9, 83.5, 90.0, 114.1, 114.3, 130.1, 130.5, 133.5, 136.5, 156.9, 159.5, 166.5, 168.2, 191.4. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 366 [M]⁺ (48), 337 [M – C₂H₄]⁺ (10), 279 [M – CH₂CO₂C₂H₅]⁺ (23), 105 [C₆H₅CO]⁺ (100), 77 [C₆H₅]⁺ (21). ИК спектр, v, см⁻¹: 1634 (C=O); 1760 (CO₂Me); 2219 (C=N); 3233, 3329 (NH₂). Найдено, %: С 58.85; Н 3.87; N 15.17. Вычислено для С₁₈Н₁₄N₄O₃S, %: С 59.01; Н 3.85; N 15.29.

Метил **3-[(6-диамино-4-(4-метилбензоил)-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетат (4п).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 183-184°С, выход 61%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.42 (3H, с, CH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 4.21 (2H, с, SCH₂); 7.43 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.85 (2H, д, *J* = 8.2 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.32 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 21.9, 32.2, 53.1, 83.5, 90.0, 114.2, 114.3, 130.6, 130.7, 131.1, 147.7, 157.1, 159.5, 166.4, 168.8, 190.8. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.} %): 366 [M]⁺ (49), 351 [M − CH₃]⁺ (10), 293 [M − CH₂CO₂CH₃]⁺ (14), 119 [ArCO]⁺ (100), 91 [Ar]⁺ (22). ИК спектр, v, см⁻¹: 1632 (C=O); 1761 (CO₂Me); 2218 (C≡N); 3231, 3322 (NH₂). Найдено, %: C 59.06; H 3.88; N 15.20. Вычислено для C₁₈H₁₄N₄O₃S, %: C 59.01; H 3.85; N 15.29.

Этил **3-[(6-диамино-4-(4-метилбензоил)-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетат (4р).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 165-166°С, выход 63%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.21 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, OCH₂C<u>H</u>₃); 2.42 (3H, c, CH₃); 4.14 (2H, квартет, *J* = 7.1 Гц, OC<u>H</u>₂CH₃); 4.20 (2H, c, SCH₂); 7.43 (2H, д, *J* = 8.0 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.83 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.29 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 14.5, 21.9, 32.4, 61.9, 83.5, 90.0, 114.2, 114.3, 130.6, 130.7, 131.2, 147.7, 157.1, 159.5, 166.5, 168.3, 190.8. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0тн}, %): 380 [M]⁺ (52), 351 [M – C₂H₄]⁺ (12), 293 [M – CH₂CO₂C₂H₅]⁺ (21), 119 [CH₃C₆H₄]⁺ (100), 91 [CH₃C₆H₄]⁺ (26). ИК спектр, v, см⁻¹: 1639 (C=O); 1758 (CO₂Me); 2224 (C=N); 3236, 3335 (NH₂). Найдено, %: C 59.79; H 4.27; N 14.62. Вычислено для C₁9H₁₆N₄O₃S, %: C 59.99; H 4.24; N 14.73.

Метил 3-[(6-диамино-4-(4-метоксибензоил)-3,5-дицианопиридин-2ил)сульфанил]ацетат (4с). Бесцветные кристаллы, т. пл. 139-140°С, выход 71%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.68 (3H, т, OCH₃); 4.21 (3H, с, SCH₂); 7.13 (2H, д, *J* = 8.8 Гц, С₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.90 (2H, д, *J* = 8.7 Гц, С₆<u>H</u>₄OCH₃); 8.28 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 32.2, 53.1, 56.4, 83.5, 90.0, 114.2, 114.4, 115.5, 126.5, 133.2, 157.4, 159.5, 165.8, 166.3, 168.9, 189.3. Массспектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 382 [M]⁺ (56), 367 [M – CH₃]⁺ (16), 309 [M – CH₂CO₂CH₃]⁺ (19), 135 [CH₃OC₆H₄CO]⁺ (100), 107 [CH₃OC₆H₄]⁺ (12). ИК спектр, v, см⁻¹: 1629 (C=O); 1752 (CO₂Me); 2226 (C≡N); 3238, 3334 (NH₂). Найдено, %: С 56.38; Н 3.72; N 14.51. С₁₈H₁₄N₄O₃S. Вычислено, %: С 56.54; Н 3.69; N 14.65.

Этил **3-[(6-диамино-4-(4-метоксибензоил)-3,5-дицианопиридин-2**ил)сульфанил]ацетат (4т). Бесцветные кристаллы, т. пл. 122-123°С, выход 72%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.21 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, OCH₂C<u>H</u>₃); 3.89 (3H, с, OCH₃); 4.14 (2H, квартет, *J* = 7.1 Гц, OC<u>H</u>₂CH₃); 4.20 (2H, с, SCH₂); 7.13 (2H, д, *J* = 8.9 Гц, С6<u>H</u>₄OCH₃); 7.90 (2H, д, *J* = 8.8 Гц, С6<u>H</u>₄OCH₃); 8.28 (2H, уш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.5, 32.4, 56.4, 61.9, 83.5, 90.1, 114.2, 114.4, 115.5, 126.5, 133.2, 157.4, 159.5, 165.8, 166.4, 168.3, 189.3. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0тн}, %): 396 [M]⁺ (51), 367 [M – C₂H₄]⁺ (9), 309 [M – CH₂CO₂C₂H₅]⁺ (17), 135 [CH₃OC₆H₄CO]⁺ (100), 107 [CH₃OC₆H₄]⁺ (25). ИК спектр, v, см⁻¹: 1630 (C=O); 1757 (CO₂Me); 2220 (C=N); 3239, 3331 (NH₂). Найдено, %: С 57.40; H 4.09; N 14.04. Вычислено для C₁₉H₁₆N₄O₄S, %: С 57.57; H 4.07; N 14.13.

Метил 3-[(6-диамино-4-(тиен-2-оил)-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетат (4у). Бесцветные кристаллы, т. пл. 119-120°С, выход 64%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.68 (3H, т, OCH₃); 4.21 (3H, с, SCH₂); 7.34 (1H, т, *J* = 4.4 Гц, C₄H₃S); 7.97 (1H, д, *J* = 3.7 Гц, C₄H₃S); 8.30 (2H, уш.с, NH₂); 8.36 (1H, д, *J* = 4.8 Гц, C₄H₃S). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 32.2, 53.1, 83.6, 90.0, 114.1, 114.3, 130.4, 140.0, 140.2, 140.7, 156.1, 159.5, 166.4, 168.8, 183.0. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.} %): 358 [M]⁺ (51), 343 [M – CH₃]⁺ (15), 284 [M – CH₂CO₂CH₃]⁺ (21), 111 [C₅H₃SCO]⁺ (100), 83 [C₅H₃S]⁺ (9). ИК спектр, v, см⁻¹: 1636 (C=O); 1760 (CO₂Me); 2217 (C=N); 3239, 3336 (NH₂). Найдено, %: C 50.16; H 2.83; N 15.52. Вычислено для C₁₅H₁₀N₄O₃S₂, %: C 50.27; H 2.81; N 15.63.

Этил 3-[(6-диамино-4-(тиен-2-оил)-3,5-дицианопиридин-2-ил)сульфанил]ацетат (4ф). Бесцветные кристаллы, т. пл. 107-108°С, выход 71%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 (3H, т, *J* = 7.2 Гц, OCH₂C<u>H</u>₃); 4.16 (2H, квартет, *J* = 7.2 Гц, OC<u>H</u>₂CH₃); 4.22 (2H, с, SCH₂); 7.36 (1H, д, *J* = 4.3 Гц, C₄H₃S); 7.97 (1H, д, *J* = 3.9 Гц, C₄H₃S); 8.33 (2H, уш.с, NH₂); 8.37 (1H, д, *J* = 4.7 Гц, C₄H₃S). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.5, 32.4, 61.9, 83.6, 90.1, 114.1, 114.3, 130.4, 139.9,

140.2, 140.6, 156.1, 159.5, 166.5, 168.2, 183.0. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн,}}$ %): 372 [M]⁺ (48), 344 [M – C₂H₄]⁺ (12), 285 [M – CH₂CO₂C₂H₅]⁺ (19), 111 [C₅H₃SCO]⁺ (100), 83 [C₅H₃S]⁺ (8). ИК спектр, v, см⁻¹: 1634 (C=O); 1758 (CO₂Me); 2219 (C=N); 3230, 3331 (NH₂). Найдено, %: C 51.52; H 3.26; N 15.06. Вычислено для C₁₆H₁₂N₄O₃S₂, %: C 51.60; H 3.25; N 15.04.

3.3.2 Характеристика метил (этил) 3,6-диамино-4-ацил-5-цианотиено[2,3*b*]пиридин-2-карбоксилатов **5а-и**

Метил 3,6-диамино-4-бензоил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5а). Оранжевые кристаллы, т. пл. 258-259°С (разл.), выход 64% (метод А), 44% (метод Б). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.71 (3H, c, OCH₃); 5.83 (2H, c, NH₂); 7.61 (2H, т, *J* = 7.2 Гц, C₆<u>H</u>₅); 7.73 (2H, уш.с, NH₂); 7.81 (1H, т, *J* = 6.7 Гц, C₆<u>H</u>₅); 7.91 (2H, д, *J* = 7.3 Гц, C₆<u>H</u>₅). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 51.9, 86.6, 92.3, 112.3, 115.0, 130.0, 130.6, 134.6, 136.5, 147.4, 149.8, 158.9, 164.8, 165.8, 193.7. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0тн}, %): 352 [M]⁺ (24), 337 [M – CH₃]⁺ (7), 321 [M – OCH₃]⁺ (6), 277 (23), 105 [C₆H₅CO]⁺ (42), 77 [C₆H₅]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1672 (C=O); 1752 (CO₂Me); 2221 (C=N); 3276, 3343 (NH₂). Найдено, %: C 57.99; H 3.45; N 15.86. Вычислено для C₁₇H₁₂N₄O₃S, %: C 57.95; H 3.43; N 15.90.

Этил 3,6-диамино-4-бензоил-5-цианотиено[2,3-*b***]пиридин-2-карбоксилат (56).** Оранжевые кристаллы, т. пл. 234-236°С (разл.), выход 67% (метод А), 43% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, OCH₂C<u>H₃</u>); 3.71 (2H, квартет, *J* = 7.1 Гц, OC<u>H</u>₂CH₃); 5.82 (2H, с, NH₂); 7.61 (2H, т, *J* = 7.8 Гц, C₆<u>H</u>₅); 7.72 (2H, уш.с, NH₂); 7.80 (1H, т, *J* = 7.4 Гц, C₆<u>H</u>₅); 7.90 (2H, д, *J* = 7.4 Гц, C₆<u>H</u>₅). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.8, 60.6, 86.9, 92.6, 112.4, 115.0, 130.0, 130.6, 134.6, 136.4, 147.3, 149.7, 158.8, 164.5, 165.7, 193.7. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 366 [M]⁺ (26), 338 [M − C₂H₄]⁺ (8), 321 [M − C₂H₅O]⁺ (5), 291 (21), 105 [C₆H₅CO]⁺ (46), 77 [C₆H₅]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1664 (C=O); 1758 (CO₂Me); 2227 (C=N); 3286, 3339 (NH₂). Найдено, %: C 58.85; H 3.87; N 15.18. Вычислено для C₁₈H₁₄N₄O₃S, %: C 59.01; H 3.85; N 15.29. Метил 3,6-диамино-4-(4-метилбензоил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5в). Желтые кристаллы, т. пл. 271-272°С (разл.), выход 76% (метод А), 38% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.41 (3H, с, CH₃); 3.71 (3H, с, OCH₃); 5.82 (2H, с, NH₂); 7.41 (2H, д, *J* = 8.0 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.71 (2H, уш.с, NH₂); 7.80 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 22.0, 51.9, 86.6, 92.1, 112.3, 115.1, 130.6, 130.8, 132.2, 147.4, 147.7, 150.0, 158.9, 164.8, 165.7, 193.0. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 366 [M]⁺ (21), 351 [M – CH₃]⁺ (6), 335 [M – OCH₃]⁺ (5), 291 (19), 119 [ArCO]⁺ (43), 91 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1670 (C=O); 1746 (CO₂Me); 2218 (C≡N); 3269, 3336 (NH₂). Найдено, %: C 58.89; H 3.88; N 15.20. Вычислено для C₁₈H₁₄N₄O₃S, %: C 59.01; H 3.85; N 15.29.

Этил 3,6-диамино-4-(4-метилбензоил)-5-цианотиено[2,3-*b***]пиридин-2-карбоксилат (5г). Желтые кристаллы, т. пл. 252-253°С (разл.), выход 73% (метод А), 41% (метод Б). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 1.21 (3H, т,** *J* **= 7.1 Гц, OCH₂C<u>H</u>₃); 2.40 (3H, c, CH₃); 4.18 (2H, квартет,** *J* **= 7.0 Гц, OC<u>H</u>₂CH₃); 5.81 (2H, c, NH₂); 7.41 (2H, д,** *J* **= 8.0 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.71 (2H, уш.с, NH₂); 7.80 (2H, д,** *J* **= 8.0 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 14.8, 21.9, 60.6, 86.6, 92.5, 112.4, 115.1, 130.6, 130.8, 132.2, 147.3, 147.7, 149.9, 158.9, 164.5, 165.7, 193.1. Масс-спектр (EI),** *m/z* **(***I***_{0TH}, %): 380 [M]⁺ (65), 352 [M – C₂H₄]⁺ (12), 335 [M – OC₂H₅]⁺ (5), 305 (37), 119 [CH₃C₆H₄CO]⁺ (54), 91 [CH₃C₆H₄]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1666 (C=O); 1739 (CO₂Me); 2213 (C=N); 3289, 3328 (NH₂). Найдено, %: C 59.86; H 4.26; N 14.63. Вычислено для C₁₉H₁₆N₄O₃S, %: C 59.99; H 4.24; N 14.73.**

Метил 3,6-диамино-4-(4-метоксибензоил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2карбоксилат (5д). Оранжевые кристаллы, т. пл. 275-276°С (разл.), выход 79% (метод А), 47% (метод Б). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.71 (3H, c, OCH₃); 3.87 (3H, c, C₆H₄OC<u>H</u>₃); 5.84 (2H, c, NH₂); 7.12 (2H, д, *J* = 8.9 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.68 (2H, уш.с, NH₂); 7.87 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 51.9, 56.4, 86.7, 91.9, 112.2, 115.1, 115.4, 127.6, 133.4, 147.4, 150.1, 158.9, 164.8, 165.7, 165.8, 191.5. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 382 [M]⁺ (20), 367 [M – CH₃]⁺ (9), 351 [M – CH₃O]⁺ (7), 307 (28), 135 [ArCO]⁺ (37), 107 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1682 (C=O); 1751 (CO₂Me); 2224 (C=N); 3292, 3331 (NH₂). Найдено, %: С 56.39; Н 3.72; N 14.52. Вычислено для C₁₈H₁₄N₄O₄S, %: С 56.54; Н 3.69; N 14.65.

Этил 3,6-диамино-4-(4-метоксибензоил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5e). Желтые кристаллы, т. пл. 238-239°С (разл.), выход 77% (метод A), 49% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, OCH₂C<u>H₃</u>); 3.87 (3H, с, C₆H₄OC<u>H₃</u>); 4.18 (2H, квартет, *J* = 7.1 Гц, OC<u>H</u>₂CH₃); 5.82 (2H, с, NH₂); 7.11 (2H, д, *J* = 8.9 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.68 (2H, уш.с, NH₂); 7.87 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.8, 56.4, 60.5, 86.7, 92.3, 112.3, 115.1, 115.4, 127.6, 133.4, 147.3, 150.1, 158.9, 164.5, 165.7, 165.8, 191.5. Массспектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 396 [M]⁺ (54), 368 [M – C₂H₄]⁺ (6), 351 [M – C₂H₅O]⁺ (4), 321 (15), 135 [CH₃OC₆H₄CO]⁺ (51), 107 [CH₃OC₆H₄]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1681 (C=O); 1748 (CO₂Me); 2230 (C=N); 3286, 3334 (NH₂). Найдено, %: C 57.46; H 4.08; N 14.04. Вычислено для C₁₉H₁₆N₄O₄S, %: C 57.57; H 4.07; N 14.13.

Метил 3,6-диамино-4-(тиен-2-оил)-5-цианотиено[2,3-*b***]пиридин-2-карбоксилат (5ё). Оранжевые кристаллы, т. пл. 243-244°С (разл.), выход 68% (метод A), 32% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 3.72 (3H, с, OCH₃); 5.93 (2H, с, NH₂); 7.30 (1H, т,** *J* **= 4.4 Гц, C₅<u>H</u>₃S); 7.72 (2H, с, NH₂); 7.82 (1H, д,** *J* **= 3.9 Гц, C₅<u>H</u>₃S); 8.37 (1H, д,** *J* **= 4.8 Гц, C₅<u>H</u>₃S). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 51.9, 87.0, 92.2, 112.0, 115.1, 130.4, 140.2, 140.9, 141.3, 147.3, 148.8, 158.9, 164.8, 165.8, 185.1. Масс-спектр (EI),** *m/z* **(***I***_{0TH}, %): 358 [M]⁺ (29), 343 [M – CH₃]⁺ (10), 327 [M – OCH₃]⁺ (8), 283 (19), 111 [C₅H₃SCO]⁺ (51), 83 [C₅H₃S]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1662 (C=O); 1741 (CO₂Me); 2225 (C=N); 3266, 3343 (NH₂). Найдено, %: C 50.17; H 2.83; N 15.49. Вычислено для C₁₅H₁₀N₄O₃S₂, %: C 50.27; H 2.81; N 15.63.**

Этил 3,6-диамино-4-(тиен-2-оил)-5-цианотиено[2,3-*b***]пиридин-2-карбоксилат (5ж). Желтые кристаллы, т. пл. 234-235°С (разл.), выход 65% (метод А), 37% (метод Б). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 1.22 (3H, т,** *J* **= 7.1 Гц, OCH₂CH₃); 4.19 (2H, квартет,** *J* **= 7.1 Гц, OC<u>H</u>₂CH₃); 5.91 (2H, с, NH₂); 7.23 – 7.35 (1H, м, C₅<u>H</u>₃S); 7.72 (2H, уш.с, NH₂); 7.81 (1H, д,** *J* **= 3.1 Гц, C₅<u>H</u>₃S), 8.37 (1H, д,** *J* **= 4.8 Гц, C₅<u>H</u>₃S). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 14.8, 60.6, 87.0, 92.6, 112.1, 115.1, 130.4, 140.1, 140.9, 141.3, 147.2, 148.8, 158.9, 164.5, 165.8, 185.1. Масс-спектр (EI),**

m/z (*I*_{отн}, %): 372 [M]⁺ (51), 344 [M – C₂H₄]⁺ (9), 327 [M – OC₂H₅]⁺ (6), 297 (19), 110 [C₅H₃SCO]⁺ (56), 83 [C₅H₃S]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1671 (C=O); 1749 (CO₂Me); 2228 (C=N); 3270, 3334 (NH₂). Найдено, %: C 51.50; H 3.27; N 14.94. Вычислено для C₁₉H₁₂N₄O₃S₂, %: C 51.60; H 3.25; N 15.04.

Метил 3,6-диамино-4-пивалоил-5-цианотиено[2,3-*b***]пиридин-2-карбоксилат (53). Оранжевые кристаллы, т. пл. 217-218°С (разл.), выход 61% (метод А), 42% (метод Б) Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 1.26 (9H, с, С(СН₃)₃); 3.75 (3H, с, ОСН₃); 5.85 (2H, с, NH₂); 7.70 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 212.0, 165.5, 164.8, 158.9, 150.6, 147.5, 116.2, 111.8, 93.1, 84.9, 52.0, 46.6, 27.6. Масс-спектр (EI),** *m/z* **(***I***_{отн}, %): 333 [M + 1]⁺ (9), 332 [M]⁺ (58), 247 (13), 57 [(СН₃)₃C]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1680 (C=O); 1763 (CO₂Me); 2230 (C=N); 3291, 3359 (NH₂). Найдено, %: С 54.06; H 4.87; N 16.71. Вычислено для C₁₅H₁₆N₄O₃S, %: С 54.20; H 4.85; N 16.86.**

Этил 3,6-диамино-4-пивалоил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5и). Оранжевые кристаллы, т. пл. 208-209°С (разл.), выход 71% (метод А), 48% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.27 – 1.23 (11H, м, С(СН₃)₃ + CH₂C<u>H₃</u>); 4.17 – 4.28 (2H, м, ОС<u>H</u>₂CH₃); 5.84 (2H, с, NH₂); 7.70 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 212.0, 165.5, 164.4, 158.9, 150.6, 147.5, 116.2, 111.8, 93.4, 84.9, 60.7, 46.6, 27.6, 14.8. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 347 [M + 1]⁺ (10), 346 [M]⁺ (63), 262 (14), 57 [(CH₃)₃C]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1670 (C=O); 1759 (CO₂Me); 2226 (C=N); 3284, 3329 (NH₂). Найдено, %: С 55.34; Н 5.26; N 16.03. Вычислено для C₁₆H₁₈N₄O₃S, %: С 55.48; H 5.24; N 16.17.

3.4 Синтез 1-алкил(арил)-6-(алкилсульфанил)-4-амино-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрилов **ба-к**



Метод А. 0.056 г (1 ммоль) гидроксида калия растворяли в 10 мл 50% водного раствора этанола и прибавляли 1 ммоль 6-(алкилсульфанил)-2-амино-4ацилпиридин-3,5-дикарбонитрила 4, реакционную массу интенсивно перемешивали в течение 5-10 минут (контроль TCX). После завершения взаимодействия полученную смесь нейтрализовывали 5% раствором серной кислоты. Выпавшие бесцветные кристаллы соединения 6 отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола-2.

Метод Б. 2-Ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия **2** (1 ммоль) растворяли в 20 мл пиридина, содержащего 20% по объему воды, к полученному раствору прибавляли 1 ммоль алифатического тиола и смесь кипятили в течение 1-2 часов. После завершения превращения (контроль TCX) реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и выливали в 80 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок соединения **6** отфильтровывали и очищали от примесей кристаллизацией из ацетонитрила.

Методика синтеза 1-алкил(арил)-6-(алкилсульфанил)-4-амино-1-гидрокси-3оксо-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрилов **6а-к** (метод Б) основанный на применении АТЦП **2** в качестве исходных соединений была представлена в работе [118].

4-Амино-1-гидрокси-3-оксо-1-фенил-6-(этилсульфанил)-2,3-дигидро-1Н-

пирроло[3,4-*c***]пиридин-7-карбонитрил (6а).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 252-254°С, выход 77% (метод А), 61% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.28 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H</u>₃); 3.16-3.20 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₃); 7.12 (1H, уш.с, NH₂); 7.26 (1H, c, OH); 7.32-7.39 (3H, м, C₆<u>H</u>₅); 7.45-7.46 (2H, м, C₆<u>H</u>₅); 8.09 (1H, уш.с, NH₂); 9.19 (1H, c, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 327 [M + 1]⁺ (14), 326 [M]⁺ (68), 249 [M – Ar]⁺ (100), 221 [M – C₂H₅S – CONH₂]⁺ (25), 105 [ArCO]⁺ (42), 77 [Ar]⁺ (60). ИК спектр, v, см⁻¹: 1684 (C=O); 2213 (C≡N); 3294, 3480 (NH₂); 3657 (OH). Найдено, %: С 58.67; Н 4.33; N 17.12. Вычислено для C₁₆H₁₄N₄O₂S, %: С 58.88; Н 4.32; N 17.17.

4-Амино-1-гидрокси-3-оксо-1-*(и*-толил)-6-(этилсульфанил)-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрил (66). Бесцветные кристаллы, т. пл. 248-250°С, выход 79% (метод А), 64% (метод Б). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.27 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, SCH₂C<u>H</u>₃); 2.29 (3H, с, C₆H₄C<u>H</u>₃); 3.17 (2H, квартет, *J* = 7.2 Гц, SC<u>H</u>₂CH₃); 7.09 (1H, уш.с, NH₂); 7.17 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.19 (1H, с, OH); 7.33 (2H, д, *J* = 8.2 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.07 (1H, уш.с, NH₂); 9.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 167.5, 166.7, 163.3, 155.5, 137.5, 135.6, 128.5, 125.9, 113.8, 103.2, 87.3, 86.5, 24.0, 20.6, 14.4. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 341 [M + 1]⁺ (16), 340 [M]⁺ (25), 249 [M – Ar]⁺ (100), 119 [ArCO]⁺ (50), 91 [Ar]⁺ (67). ИК спектр, v, см⁻¹: 1689 (C=O); 2216 (C≡N); 3277, 3481 (NH₂); 3633 (OH). Найдено, %: С 60.21; H 4.73; N 16.40. Вычислено для C₁₇H₁₆N₄O₂S, %: C 59.98; H 4.74; N 16.46.

4-Амино-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-6-(этилсульфанил)-2,3-

дигидро-1*Н*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (6в). Бесцветные кристаллы, т. пл. 201-203°С, выход 63% (метод А), 55% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.28 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₃); 3.18 (2H, квартет, *J* = 7.3 Гц, SC<u>H</u>₂CH₃); 3.75 (3H, с, OCH₃); 6.90 – 6.92 (2H, м, C₆<u>H</u>₄); 7.08 (1H, уш.с, NH₂); 7.17 (1H, с, OH); 7.36 – 7.37 (2H, м, C₆<u>H</u>₄); 8.05 (1H, уш.с, NH₂); 9.12 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 357 [M + 1]⁺ (21), 356 [M]⁺ (100), 340 (25), 323 (22), 306 (21), 249 [M – Ar]⁺ (58). ИК спектр, v, см⁻¹: 1688 (C=O); 2216 (C=N); 3293, 3481 (NH₂); 3657 (OH). Найдено, %: С 57.29; H 4.52; N 15.72. Вычислено для C₁₇H₁₆N₄O₃S, %: С 57.29; H 4.52; N 15.72.

4-Амино-1-гидрокси-3-оксо-6-(пропилсульфанил)-1-(фенил)-2,3-дигидро-1*H***пирроло[3,4-***c***]пиридин-7-карбонитрил (6г).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 216-218°С, выход 86% (метод А), 63% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.96 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 1.60 – 1.67 (2H, м, SCH₂C<u>H₂CH₃</u>); 3.12 - 3.21 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 7.12 (1H, уш.с, NH₂); 7.27 (1H, с, OH); 7.33 – 7.37 (3H, м, C₆<u>H</u>₅); 7.45 – 7.46 (2H, м, C₆<u>H</u>₅); 8.11 (1H, уш.с, NH₂); 9.12 (1H, с, NH). Массспектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 341 [M + 1]⁺ (10), 340 [M]⁺ (49), 311 [M – C₂H₅]⁺ (26), 263 [M – Ar]⁺ (22), 235 [M – ArCO]⁺ (53), 221 [M – C₃H₇S – CONH₂]⁺ (33), 105 [ArCO]⁺ (62), 77 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1678 (C=O); 2217 (C≡N); 3275, 3482 (NH₂); 3649 (OH). Найдено, %: C 59.82; H 4.75; N 16.42. Вычислено для C₁₇H₁₆N₄O₂S, %: C 59.98; H 4.74; N 16.46.

4-амино-1-гидрокси-3-оксо-6-(пропилсульфанил)-1-(*п***-толил)-2,3-дигидро-1***H***пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (6д).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 231-233°С (разл.), выход 81% (метод А), 68% (метод Б). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.96 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂); 1.65 (2H, секстет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 2.29 (3H, с, C₆H₄CH₃); 3.15 – 3.20 (2H, м, SCH₂CH₂CH₃); 7.10 (1H, уш.с, NH₂); 7.16 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆H₄CH₃); 7.19 (1H, с, OH); 7.33 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆H₄CH₃); 8.08 (1H, уш.с, NH₂); 9.14 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 355 [M + 1]⁺ (7), 354 [M]⁺ (49), 235 [M – C₃H₇S – CONH₂]⁺ (29), 119 [ArCO]⁺ (58), 91 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1678 (C=O); 2217 (C=N); 3293, 3479 (NH₂); 3642 (OH). Найдено, %: C 61.19; H 5.14; N 15.84. Вычислено для C₁₈H₁₈N₄O₂S, %: C 61.00; H 5.12; N 15.81.

4-амино-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-6-(пропилсульфанил)-2,3дигидро-1*Н***-пирроло[3,4-***с***] пиридин-7-карбонитрил (бе). Бесцветные кристаллы, т. пл. 185-187°С (разл.), выход 69% (метод А), 71% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 0.98 (3H, т,** *J* **= 7.3 Гц, SCH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.65 (2H, секстет,** *J* **= 7.3 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 3.16 – 3.20 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 3.77 (3H, с, C₆H₄OC<u>H</u>₃); 6.93 (2H, д,** *J* **= 7.3 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.12 (1H, уш.с, NH₂); 7.19 (1H, с, OH); 7.39 (2H, д,** *J* **= 7.3 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 8.09 (1H, уш.с, NH₂); 9.14 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI),** *m/z* **(***I***_{огн,} %): 371 [M + 1]⁺ (12), 370 [M]⁺ (24), 352 [M – H₂O]⁺ (11), 252 [M – C₃H₇S – CONH₂]⁺ (67), 135 [ArCO]⁺ (58), 107 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1694 (C=O); 2216 (C=N); 3294, 3478 (NH₂); 3651 (OH). Найдено, %: C 58.21; H 4.91; N 15.07. Вычислено для C₁₈H₁₈N₄O₃S, %: C 58.36; H 4.90; N 15.12.** **4-амино-6-(бутилсульфанил)-1-гидрокси-3-оксо-1-(фенил)-2,3-дигидро-1***Н***-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (6ё).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 212-214°С, выход 59% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.89 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.35 – 1.42 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.57 – 1.62 (2H, м, SCH₂C<u>H</u>₂CH₂CH₃); 3.16 – 3.11 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₂CH₃); 7.11 (1H, уш.с, NH₂); 7.25 (1H, с, OH); 7.32 – 7.38 (3H, м, C₆<u>H</u>₅); 7.45 – 7.46 (2H, м, C₆<u>H</u>₅); 8.06 (1H, уш.с, NH₂); 9.18 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0тн}, %): 355 [M + 1]⁺ (7), 354 [M]⁺ (25), 311 [M – H₂O]⁺ (11), 312 (45), 235 (95), 221 [M – C₄H₉S – CONH₂]⁺ (29), 105 [ArCO]⁺ (66), 77 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1688 (C=O); 2216 (C=N); 3293, 3482 (NH₂); 3655 (OH). Найдено, %: C 60.83; H 5.11; N 15.77. Вычислено для C₁₈H₁₈N₄O₂S, %: C 61.00; H 5.12; N 15.81.

4-амино-6-(бутилсульфанил)-1-гидрокси-3-оксо-1-(*п***-толил)-2,3-дигидро-1***H***пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (6ж).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 248-250°С, выход 53% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.89 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.35 – 1.42 (2H, м, SCH₂CH₂C<u>H</u>₂CH₃); 1.56 – 1.62 (2H, м, SCH₂C<u>H</u>₂CH₂CH₃); 2.29 (3H, с, C₆H₄C<u>H</u>₃); 3.16 – 3.22 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₂CH₃); 7.10 (1H, уш.с, NH₂); 7.16 (2H, д, *J* = 8.0 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.19 (1H, с, OH); 7.33 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, C₆<u>H</u>₄CH₃); 8.04 (1H, уш.с, NH₂); 9.14 (1H, с, NH). Macc-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 369 [M + 1]⁺ (7), 368 [M]⁺ (25), 352 [M – H₂O]⁺ (16), 235 [M – C₄H₉S – CONH₂]⁺ (72), 119 [ArCO]⁺ (64), 91 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1675 (C=O); 2220 (C=N); 3284, 3477 (NH₂); 3618 (OH). Найдено, %: C 61.72; H 5.48; N 15.23. Вычислено для C₁₉H₂₀N₄O₂S, %: C 61.94; H 5.47; N 15.21.

4-амино-1-гидрокси-3-оксо-6-(пропилсульфанил)-1-(4-хлорфенил)-2,3-

дигидро-1*Н*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (63). Бесцветные кристаллы, т. пл. 236-239°С, выход 62% (метод Б) Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.96 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.63 (2H, секстет, *J* = 7.2 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 3.14 – 3.20 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 7.14 (1H, уш.с, NH₂); 7.38 (1H, с, OH); 7.42 – 7.47 (4H, м, C₆<u>H</u>₄); 8.14 (1H, уш.с, NH₂); 9.23 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 376 [M ³⁷Cl]⁺ (12), 374 [M ³⁵Cl]⁺ (34), 263 [M – Ar]⁺ (23), 235 [M – ArCO]⁺ (67), 141 [ArCO ³⁷Cl]⁺ (32), 139 [ArCO ³⁵Cl]⁺ (100), 113 [Ar ³⁷Cl]⁺ (27), 111 [Ar ³⁵Cl]⁺ (90). ИК спектр, v, см⁻¹: 1682 (C=O); 2218 (C≡N); 3286, 3485 (NH₂); 3652 (OH). Найдено, %: С 54.43; Н 4.04; N 14.90. Вычислено для C₁₇H₁₅ClN₄O₂S, %: С 54.47; Н 4.03; N 14.95.

4-амино-1-гидрокси-3-оксо-6-(пропилсульфанил)-1-(тиен-2-ил)-2,3-дигидро-

1*Н*-пирроло[**3**,**4**-*с*]пиридин-7-карбонитрил (6и). Бесцветные кристаллы, т. пл. 189-191°С (разл.), выход 70% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.97 (3H, т, J = 7.5 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.64 (2H, секстет, J = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 3.13 – 3.22 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 7.01 (1H, дд, J = 3.7 Гц, J = 4.9 Гц, C4<u>H</u>₃S); 7.09 (1H, дд, J = 3.6 Гц, J = 1.1 Гц, C4<u>H</u>₃S); 7.12 (1H, уш.с, NH₂); 7.50 (1H, с, OH); 7.51 (1H, дд, J = 5.0 Гц, J = 1.0 Гц, C4<u>H</u>₃S); 8.13 (1H, уш.с, NH₂); 9.40 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* ($I_{\text{отн}}$ %): 347 [M + 1]⁺ (7), 346 [M]⁺ (29), 313 (33), 235 [M – ArCO]⁺ (12), 111 [ArCO]⁺ (100), 83 [Ar]⁺ (19). ИК спектр, v, см⁻¹: 1687 (C=O); 2219 (C=N); 3275, 3481 (NH₂); 3628 (OH). Найдено, %: C 51.82; H 4.08; N 16.20. Вычислено для C₁₅H₁₄N₄O₂S₂, %: C 52.01; H 4.07; N 16.17.

4-амино-1-гидрокси-1-метил-3-оксо-6-(пропилсульфанил)-2,3-дигидро-1*Н***пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (бй).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 237-240°С (разл.), выход 48% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.99 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.62 (3H, с, CH₃); 1.68 (2H, секстет, *J* = 7.4 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 3.19 – 3.21 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 6.51 (1H, с, OH); 7.01 (1H, уш.с, NH₂); 8.02 (1H, уш.с, NH₂); 8.82 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 279 [M + 1]⁺ (15), 278 [M]⁺ (100), 263 [M – Me]⁺ (28), 249 [M – Et]⁺ (68), 245 (80), 235 [M – Pr]⁺ (78), 221 (85), 203 [M – PrS]⁺ (30). ИК спектр, v, см⁻¹: 1691 (C=O); 2222 (C≡N); 3290, 3479 (NH₂); 3630 (OH). Найдено, %: C 51.61; H 5.06; N 20.08. Вычислено для C₁₂H₁₄N₄O₂S, %: C 51.78; H 5.07; N 20.13.

4-амино-1-(*трет*-бутил)-1-гидрокси-3-оксо-6-(пропилсульфанил)-2,3дигидро-1*Н*-пирроло[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрил (9к). Бесцветные кристаллы, т. пл. 206-209°С (разл.), выход 52% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.97 (9H, с, C(CH₃)₃); 0.99 (3H, т, *J* = 7.5 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.67 (2H, секстет, *J* = 7.2 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 3.12 – 3.25 (2H, м, SCH₂CH₂CH₃); 6.64 (1H, с, OH); 7.09 (1H, уш.с, NH₂); 7.97 (1H, уш.с, NH₂); 8.70 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH} %): 320 [M]⁺ (18), 263 [M – C(CH₃)₃]⁺ (78), 221 (100), 203 [M – C₃H₇S

- CONH₂]⁺ (21), 57 [C(CH₃)₃]⁺ (50). ИК спектр, v, см⁻¹: 1691 (C=O); 2216 (C≡N); 3279, 3484 (NH₂); 3625 (OH). Найдено, %: С 56.31; Н 6.27; N 17.55. Вычислено для C₁₅H₂₀N₄O₂S, %: С 56.23; Н 6.29; N 14.49.

3.5 Синтез метил 4,8-диамино-1-арил-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилатов **8а-г**



2-Ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенид калия **2** (1 ммоль) растворяли в 20 мл пиридина, содержащего 20% по объему воды, к полученному раствору прибавляли 1 ммоль метилового эфира тиогликолевой кислоты и смесь кипятили в течение 1-2 часов. После завершения превращения (контроль TCX) реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и выливали в 80 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок желтого цвета соединения **8** отфильтровывали и очищали от примесей кристаллизацией из ацетонитрила.

Методика синтеза метил 4,8-диамино-1-арил-1-гидрокси-3-оксо-2,3дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилатов **8а-г** представлена в работе [118].

Метил 4,8-диамино-1-гидрокси-3-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1*Н***-пирроло[3,4***d*]**тиено**[**2,3-***b*]**пиридин-7-карбоксилат** (**8a**). Желтые кристаллы, т. пл. 288-290°С, выход 49%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.67 (3H, с, OCH₃); 6.55 (2H, уш.с, NH₂); 6.99 (1H, уш.с, NH₂); 7.32 – 7.35 (5H, м, C₆<u>H</u>₅); 7.60 (1H, уш.с, NH₂); 8.12 (1H, с, OH); 9.28 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 370 [M]⁺ (38), 352 [M – H₂O]⁺ (29), 320 [M – H₂O – CH₃OH]⁺ (89), 292 (37), 105 [ArCO]⁺ (29), 77 [Ar]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1690 (C=O); 3267, 3470 (NH₂); 3642 (OH). Найдено, %: C 54.96; H 3.82; N 15.09. Вычислено для C₁₇H₁₄N₄O₄S, %: C 55.13; H 3.81; N 15.13.

Метил 4,8-диамино-1-гидрокси-3-оксо-1-(*п*-толил)-2,3-дигидро-1*H*пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат (8б). Желтые кристаллы, т.
пл. 261-263°С, выход 52% Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.27 (3H, с, C₆H₄C<u>H</u>₃); 3.67 (3H, с, OCH₃); 6.55 (2H, уш.с, NH₂); 6.95 (1H, уш.с, NH₂); 7.14 – 7.15 (2H, м, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.21 – 7.22 (2H, м, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.58 (1H, уш.с, NH₂); 8.05 (1H, с, OH); 9.23 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 384 [M]⁺ (31), 366 [M – H₂O]⁺ (13), 351 [M – CH₃OH₂]⁺ (25), 334 [M – H₂O – CH₃OH]⁺ (26), 319 (100), 119 [ArCO]⁺ (25), 91 [Ar]⁺ (67). ИК спектр, v, см⁻¹: 1671 (C=O); 3281, 3452 (NH₂); 3650 (OH). Найдено, %: С 56.31; H 4.21; N 14.52. Вычислено для C₁₈H₁₆N₄O₄S, %: С 56.24; H 4.20; N 14.57.

Метил 4,8-диамино-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат (8в). Желтые кристаллы, т.пл. 284-286°С, выход 57% Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.73 (3H, с, C₆H₄OC<u>H</u>₃); 6.56 (2H, уш.с, NH₂); 6.89 (2H, д, J = 8.7 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.02 (1H, уш.с, NH₂); 7.25 (2H, д, J = 8.7 Гц, C₆<u>H</u>₄OCH₃); 7.55 (1H, уш.с, NH₂); 8.02 (1H, с, OH); 9.21 (1H, с, NH). Масс-спектр (EI), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 401 [M + 1]⁺ (18), 400 [M]⁺ (61), 384 (97), 350 [M – H₂O – CH₃OH]⁺ (76), 335 (92), 319 (87), 135 [4-CH₃OC₆H₄CO]⁺ (86), 107 [4-CH₃OC₆H₄]⁺ (33), 92 [4-CH₃OC₆H₄ – CH₃]⁺ (74), 92 [4-CH₃OC₆H₄ – CH₃O]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1682 (C=O); 3266, 3448 (NH₂); 3621 (OH). Найдено, %: C 54.18; H 4.04; N 13.96. Вычислено для C₁₈H₁₆N₄O₅S, %: C 53.99; H 4.03; N 13.99.

Метил 4,8-диамино-1-гидрокси-3-оксо-1-(тиен-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат (8г). Желтые кристаллы, т. пл. 247-250°С, выход 55% Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.66 (2H, уш.с, NH₂); 6.90 (1H, уш.с, NH₂); 6.91 – 6.93 (1H, м, C4<u>H</u>₃S); 6.93 – 6.96 (1H, м, C4<u>H</u>₃S); 7.50 (1H, д, *J* = 5.0 Гц, C4<u>H</u>₃S); 7.63 (1H, уш.с, NH₂); 8.32 (1H, с, OH); 9.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 167.9, 165.0, 164.5, 156.4, 155.8, 147.7, 144.1, 127.0, 126.4, 124.9, 111.9, 105.7, 88.6, 85.7, 51.1. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 377 [M + 1]⁺ (19), 376 [M]⁺ (100), 358 [M – H₂O]⁺ (17), 326 [M – H₂O– CH₃OH]⁺ (49), 325 [M – H₂O – CH₃OH₂]⁺ (64), 298 (68), 111 [ArCO]⁺ (28). ИК спектр, v, см⁻¹: 1685 (C=O); 3284, 3441 (NH₂); 3653 (OH). Найдено, %: С 47.68; H 3.22; N 14.85. Вычислено для C₁₅H₁₂N₄O4S₂, %: C 47.86; H 3.21; N 14.88. 3.6 Синтез 2-[2-алкил(арил)-2-алкилсульфанил-5-амино-4-циано-2,3дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов **9а-к**



9а-к

Метод А. В 20 мл дистиллированной воды растворяли 1 ммоль АТЦП 2 и 0.17 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия. К полученному прозрачному раствору имеющую желтую окраску прибавляли 1.5 ммоль алифатического тиола и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 5-10 минут. После обесцвечивания раствора и частичного выпадения бесцветного кристаллического осадка смесь нейтрализовывали 5% раствором серной кислоты. Образовавшийся осадок соединения **9** отфильтровывали и очищали кристаллизацией из уксусной кислоты.

Метод Б. В 20 мл дистиллированной воды суспензировали 1 ммоль 3ароилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила 1 и 0.17 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия. Полученную смесь нагревали до полного растворения соединения 1 и образования прозрачного желтого раствора. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры прибавляли к ней 1.5 ммоль алифатического тиола. Смесь активно перемешивали в течение 5-10 минут и нейтрализовывали 5% раствором серной кислоты. Образовавшиеся бесцветные кристаллы соединения 9 были отфильтрованы и перекристаллизованы из уксусной кислоты.

Соединение **9а** является известным, которое ранее было охарактеризовано в работе [119], 2-[2-алкил(арил)-2-алкилсульфанил-5-амино-4-циано-2,3дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилы **9б-к** получены в ходе настоящей работы, методика синтеза и характеристика последних была представлена в работе [120].

2-[5-Амино-2-(4-бромфенил)-4-циано-2-этилсульфанил-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрил (9б). Бесцветные кристаллы, т. пл. 155-158°С (разл.), выход 79%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.23 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂C<u>H</u>₃); 2.53 – 2.73 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₃); 7.51 (2H, д, J = 8.6 Гц, C₆<u>H</u>₄); 7.70 (2H, д, J = 8.6 Гц, C₆<u>H</u>₄); 10.32 (2H, c, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 13.9, 23.5, 54.7, 71.1, 103.4, 110.8, 113.6, 113.9, 124.5, 128.9, 132.2, 132.6, 168.0, 171.0. Масс-спектр (EI), *m/z* ($I_{\text{отн, }}$ %): 388/386 (1/1) [M]⁺, 236 (9), 183/185 (6/9) [ArCO]⁺, 157/155 (4.7/4.8) [Ar]⁺, 62 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1683 (C=C); 2214 (C=N); 3260 (NH₂). Найдено, %: C 49.44; H 2.87; N 14.42. Вычислено для C₁₆H₁₁BrN₄OS, %: C 49.63; H 2.86; N14.47.

2-[5-Амино-2-(4-метоксифенил)-4-циано-2-этилсульфанил-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрил (9в). Бесцветные кристаллы, т. пл. 162-164°С (разл.), выход 81%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂C<u>H</u>₃); 2.50 – 2.69 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 7.01 (2H, д, *J* = 8.9 Гц, C₆<u>H</u>₄); 7.47 (2H, д, *J* = 8.9 Гц, C₆<u>H</u>₄); 10.21 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 13.8, 23.5, 54.6, 55.3, 70.8, 104.2, 111.0, 113.8, 113.9, 114.0, 125.3, 128.2, 160.8, 168.7, 171.0. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 340 (41) [M + 2]⁺, 338 (21) [M]⁺, 322 (12), 296 (78), 268 (73), 236 (42), 134 (42), 107 (27), 88 (78), 62 (100). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1670 (C=C); 2207 (C≡N); 3165, 3250 (NH₂). Найдено, %: C 60.55; H 4.16; N 16.48. Вычислено для C₁₇H₁₄N₄O₂S, %: C 60.34; H 4.17; N 16.56.

2-[5-Амино-2-(тиен-2-ил)-4-циано-2-этилсульфанил-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрил (9г). Бесцветные кристаллы, т. пл. 160-163°С (разл.), выход 85%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂C<u>H</u>₃); 2.53 – 2.74 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₃); 7.12 (1H, дд, *J* = 4.6 Гц, *J* = 4.0 Гц, С4<u>H</u>₃S); 7.34 – 7.38 (1H, м, С4<u>H</u>₃S); 7.76 – 7.82 (1H, м, С4<u>H</u>₃S); 10.29 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.0, 24.3, 55.4, 70.5, 100.2, 110.8, 113.7, 113.8, 127.2, 128.7, 130.4, 136.3, 167.6, 170.3. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0тн}, %): 316 (11) [M + 2]⁺, 244 (32), 110 (27), 88 (87), 58 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1670 (C=C); 2206 (C≡N); 3263 (NH₂). Найдено, %: 53.63; Н 3.22; N 17.76. Вычислено для С₁₄H₁₀N₄OS₂, %: С 53.49; Н 3.21; N 17.82.

2-[5-Амино-2-(4-бромфенил)-2-пропилсульфанил-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрил (9д). Бесцветные кристаллы, т. пл. 181-184°С (разл.), выход 77%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.96 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.49 – 1.67 (2H, м, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 2.51 – 2.67 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃CH₃); 7.52 (2H, д, *J* = 8.7 Гц, C₆<u>H</u>₄); 7.70 (2H, д, *J* = 8.7 Гц, C₆<u>H</u>₄); 10.32 (2H, c, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 13.2, 21.7, 31.1, 54.7, 71.1, 103.3, 110.8, 113.6, 113.9, 124.5, 128.9, 132.2, 132.7, 168.0, 171.0. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 404/402/400 (6.2/9.2/5.3) [M + 2]⁺ и [M]⁺, 359 (12), 331 (21), 314 (31), 237 (42), 210 (72), 150 (98), 108 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1682 (C=C); 2216 (C=N); 3155, 3255 (NH₂). Найдено, %: C 50.69; H 3.28; N 19.97. Вычислено для C₁₇H₁₃BrN₄OS, %: C 50.88; H 3.27; N 13.96.

2-[5-Амино-2-(4-метоксифенил)-2-пропилсульфанил-4-циано-2,3-

дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрил (9е). Бесцветные кристаллы, т. пл. 150-153°С (разл.), выход 79%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.97 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 1.53 – 1.64 (2H, м, SCH₂CH₂CH₃); 2.49 – 2.63 (2H, м, SCH₂CH₂CH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 6.99 – 7.04 (2H, м, C₆<u>H</u>₄); 7.44 – 7.50 (2H, м, C₆<u>H</u>₄); 10.21 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 13.2, 21.7, 31.1, 54.6, 55.2, 70.8, 104.1, 111.0, 113.9, 114.0, 114.5, 125.4, 128.1, 160.8, 168.8, 171.0. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 354 (31) [M + 2]⁺, 352 (30) [M]⁺, 310 (100), 268 (87), 236 (39), 134 (34), 88 (41), 76 (85). ИК спектр, v, см⁻¹: 1652 (C=C); 2214 (C=N); 3150 (NH₂). Найдено, %: C 61.12; H 4.59; N 15.96. Вычислено для C₁₈H₁₆N₄O₂S, %: C 61.35; H 4.58; N 15.90.

2-[5-Амино-2-пропилсульфанил-2-(тиен-2-ил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрил (9ё). Бесцветные кристаллы, т. пл. 137-140°С (разл.), выход 83%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.96 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.52 – 1.63 (2H, м, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 2.52 – 2.67 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂CH₃); 7.12 (1H, дд, *J* = 5.0 Гц, *J* = 3.8 Гц, С4<u>H</u>₃S); 7.36 (1H, дд, *J* = 3.7 Гц, *J* = 1.0 Гц, С4<u>H</u>₃S); 7.79 (1H, дд, *J* = 5.1 Гц, *J* = 1.0 Гц, С4<u>H</u>₃S); 10.28 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 13.2, 21.7, 31.8, 55.4, 70.5, 100.1, 110.8, 113.7, 113.8, 127.2, 128.7, 130.4, 136.2, 167.6, 170.3. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 330 (4) [M]⁺, 287 (3), 245 (5), 111 (19) [Ar]⁺, 88 (96), 58 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1673 (C=C); 2212 (C≡N); 3260, 3342 (NH₂). Найдено, %: C 55.01; H 3.69; N 17.11. Вычислено для C₁₅H₁₂N₄OS₂, %: C 54.86; H 3.68; N 17.06. илиден)пропандинитрил (9ж). Бесцветные кристаллы, т. пл. 215-218°С (разл.), выход 63%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.91 (3H, т, J = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 1.42 – 1.54 (2H, м, SCH₂CH₂CH₃); 1.92 (3H, с, CH₃); 2.36 – 2.54 (2H, м, SCH₂CH₂CH₃ + DMSO-d5); 10.12 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 13.1, 21.9, 24.2, 30.9, 52.4, 70.3, 101.1, 111.1, 113.8, 114.6, 170.1, 171.2. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн} %): 260 (31) [M]⁺, 217 (12), 201 (12), 185 (100), 75 (23). ИК спектр, v, см⁻¹: 1688 (C=C); 2215, 2210 (C=N); 3137, 3273, 3368 (NH₂). Найдено, %: С 55.16; Н 4.66; N 21.44. Вычислено для C₁₂H₁₂N₄OS, %: С 55.37; Н 4.65; N 21.52. 2-[5-Амино-2-(4-бромфенил)-2-бутилсульфанил-4-циано-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрил (93). Бесцветные кристаллы, т. пл. 178-181°С (разл.), выход 76%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.87 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.32 – 1.47 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.47 – 1.63 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.52 – 2.70 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 7.52 (2H, д, J = 8.7 Гц, C_6H_4); 7.69 (2H, д, J = 8.7 Гц, C_6H_4); 10.32 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), б, м.д.: 13.3, 21.2, 28.8, 30.3, 54.7, 71.1, 103.3, 110.8, 113.6, 113.9, 124.5, 128.7, 132.2, 132.7, 168.0, 171.0. Масс-спектр (ЕІ), *m/z* (*I*_{отн.} %): 418/416 (2.2/3.6) [М +2]⁺, 374 (9), 237 (7), 211 (12), 57 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1680 (С=С); 2218 (С=N); 3113, 3255 (NH₂). Найдено, %: С 52.26; Н 3.65; N 19.17. Вычислено для C₁₈H₁₅BrN₄OS, %: C 52.06; H 3.64; N 13.49.

2-[5-Амино-2-бутилсульфанил-2-(4-метилфенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрил (9и). Бесцветные кристаллы, т. пл. 160-163°С (разл.), выход 80%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.87 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.32 – 1.45 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.49 – 1.61 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 2.51 – 2.67 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 7.29 (2H, д, *J* = 8.2 Гц, C₆H₄); 7.42 (2H, д, *J* = 8.2 Гц, C₆H₄); 10.24 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 13.3, 21.2, 28.6, 32.3, 54.7, 70.8, 104.2, 110.9, 113.8, 113.9, 126.5, 129.1, 130.3, 140.7, 168.6, 171.1. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH,} %): 352 (27) [M + 2]⁺, 350 (19) [M]⁺, 335 (6) [M – 15]⁺, 308 (40) [M – C₃H₆]⁺, 293 (11) [M – C₄H₉]⁺, 261 (26) [M – SC₄H₉]⁺, 253 (81), 118 (43), 91 (75) [Ar]⁺, 56 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1656 (C=C); 2208 (C≡N); 3166, 3250 (NH₂). Найдено, %: С 64.87; Н 5.19; N 15.93. Вычислено для С₁₉Н₁₈N₄OS, %: С 65.12; Н 5.18; N 15.99.

2-[5-Амино-2-бутилсульфанил-2-(2-тиен-2-ил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрил (9к). Бесцветные кристаллы, т. пл. 144-146°С (разл.), выход 81%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.87 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.31 – 1.44 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.48 – 1.60 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 2.55 – 2.69 (2H, м, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 7.12 (1H, дд, *J* = 5.0 Гц, *J* = 3.8 Гц, С4<u>Н</u>₃S); 7.39 (1H, дд, *J* = 3.7 Гц, *J* = 1.1 Гц, С4<u>Н</u>₃S); 7.79 (1H, дд, *J* = 5.1 Гц, *J* = 1.1 Гц, С4<u>Н</u>₃S); 10.24 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 13.3, 21.2, 29.5, 30.2, 55.4, 70.5, 100.1, 110.8, 113.7, 113.8, 127.2, 128.6, 130.3, 136.2, 167.8, 170.3. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 344 (7) [M]⁺, 302 (8), 245 (17), 185 (9), 111 (16) [Ar]⁺, 57 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1673 (C=C); 2210 (C=N); 3116 (NH₂). Найдено, %: С 56.34; H 4.13; N 16.30. Вычислено для C₁₆H₁₄N₄OS₂, %: С 56.12; H 4.12; N 16.36

3.7 Синтез 2-{2-алкил(арил)-5-амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрилов **9л-т**



Метод А. В 10 мл этанола растворяли 1 ммоль АТЦП 2, к полученному раствору желтого цвета прибавляли 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина и 0.12 г (1.5 ммоль) 2-меркаптоэтанола. Реакционную массу перемешивали в течение 20-30 минут (контроль TCX), разбавляли 40 мл дистиллированной воды и нейтрализовывали 5% серной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и очищали кристаллизацией из пропанола-2.

Метод Б. В 10 мл дистиллированной воды растворяли 1 ммоль АТЦП **2** и прибавляли 0.16 г (2 ммоль) 2-меркаптоэтанола. Реакционную массу интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 10-15 минут, образовавшиеся

кристаллы отфильтровывали и очищали кристаллизацией из ледяной уксусной кислоты.

Метод А был применен для синтеза 2-{5-амино-2-арил-2-[(2гидроксиэтил)сульфанил]-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрилов **9л-п**, способных вступать в дальнейшие превращения при действии 2-меркаптоэтанола в водной среде. 2-{2-Алкил-5-амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4-циано-2,3дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрилы **9р-с** были получены с помощью метода Б. Методики синтеза соединений **9л-р** и **9т** были представлены в работах [121,122].

2-{5-Амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-2-фенил-4-циано-2,3-

дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (9л). Бесцветные кристаллы, т. пл. 137-139°С (разл.), выход 86%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.65 – 2.70 (1H, м, SCH₂); 2.73 – 2.79 (1H, м, SCH₂); 3.61 (2H, т, *J* = 6.4 Гц, OCH₂); 4.98 (1H, уш.с, OH); 7.50 – 7.53 (3H, м, C₆H₅); 7.56 – 7.58 (2H, м, C₆H₅); 10.27 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 324 [M]⁺ (1), 248 (12), 178 (17), 92 (23), 77 (41), 60 [C₂H₄S]⁺ (100), 59 (27). ИК спектр, v, см⁻¹: 1673 (C=C); 2210, 2230 (C=N); 3218, 3391 (NH₂); 3634 (OH). Найдено, %: С 60.06; Н 3.80; N 17.36. Вычислено для C₁₆H₁₂N₄O₂S, %: С 59.25; Н 3.73; N 17.27.

2-{5-Амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-2-(4-метилфенил)-4-циано-2,3-

дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (9м). Бесцветные кристаллы, т. пл. 112-114°С (разл.), выход 82%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.34 (3H, c, CH₃); 2.62 – 2.68 (1H, м, SCH₂); 2.71 – 2.77 (1H, м, SCH₂); 3.58 – 3.63 (2H, м, OCH₂); 5.08 (1H, т, *J* = 5.5 Гц, OH); 7.31 – 7.32 (2H, м, C₆H₄); 7.44 – 7.45 (2H, м, C₆H₄); 10.23 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 323 [M – 15]⁺ (4), 322 (12), 321 (5), 279 (22), 117 (18), 116 (11), 92 (21), 91 (12), 60 [C₂H₄S]⁺ (55), 45 (72), 44 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1673 (C=C); 2208, 2229 (C=N); 3263, 3382 (NH₂); 3620 (OH). Найдено, %: С 60.07; H 4.20; N 16.48. Вычислено для C₁₇H₁₄N₄O₂S, %: С 60.34; H 4.17; N 16.56.

2-{5-Амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-2-(2,5-диметилфенил)-4-циано-

2,3-дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (9н). Бесцветные кристаллы, т. пл.

176-178°С (разл.), выход 73%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.70 – 2.80 (2H, м, SCH₂); 3.58 – 3.65 (2H, м, OCH₂); 3.69 (3H, с, OCH₃); 3.74 (3H, с, OCH₃); 5.10 (1H, т, *J* = 5.4 Гц, OH); 7.09 – 7.11 (2H, м, C₆H₃); 7.34 (1H, с, C₆H₃); 10.13 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 386 [M + 2]⁺ (9), 385 [M + 1]⁺ (2), 384 [M]⁺ (5), 369 (13), 353 (1), 339 (2), 308 (14), 305 (17), 280 (15), 266 (18), 60 [C₂H₄S]⁺ (79), 45 (96), 43 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1690 (C=C); 2210, 2224 (C=N); 3204, 3359 (NH₂); 3655 (OH). Найдено, %: C 55.91; H 4.24; N 14.49. Вычислено для C₁₈H₁₆N₄O₄S, %: C 56.24; H 4.20; N 14.57.

2-{5-Амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-2-(нафт-1-ил)-4-циано-2,3-

дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (90). Бесцветные кристаллы, т. пл. 138-141°С (разл.), выход 71%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.82 – 2.92 (2H, м, SCH₂); 3.64 – 3.72 (2H, м, OCH₂); 5.12 (1H, уш.с, OH); 7.58 – 7.69 (3H, м, С₁₀H₇); 7.88 (1H, д, *J* = 7.3 Гц, С₁₀H₇); 8.05 (1H, д, *J* = 7.7 Гц, С₁₀H₇); 8.11 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, С₁₀H₇); 8.54 (1H, д, *J* = 8.6 Гц, С₁₀H₇); 10.29 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 358 [M – 16]⁺ (1), 298 (7), 190 (10), 164 (6), 60 [C₂H₄S]⁺ (50), 45 (40), 44 (100), 43 (40). ИК спектр, v, см⁻¹: 1674 (C=C); 2210, 2231 (C=N); 3272, 3373 (NH₂); 3641 (OH). Найдено, %: С 64.05; Н 3.80; N 15.00. Вычислено для C₂₀H₁₄N₄O₂S, %: С 64.16; Н 3.77; N 14.96.

2-{5-Амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-2-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-

циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (9п). Бесцветные кристаллы, т. пл. 122-124°С (разл.), выход 81%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 2.67 – 2.72 (1H, м, SCH₂); 2.76 – 2.81 (1H, м, SCH₂); 3.62 – 3.66 (2H, м, OCH₂); 5.12 (1H, т, *J* = 5.4 Гц, OH); 7.40 – 7.44 (1H, м, 4-Ph-C₆H₄); 7.48 – 7.53 (2H, м, 4-Ph-C₆H₄); 7.64 – 7.67 (2H, м, 4-Ph-C₆H₄); 7.71 – 7.74 (2H, м, 4-Ph-C₆H₄); 7.80 – 7.83 (2H, м, 4Ph-C₆H₄); 10.29 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 358 [M – 204]⁺ (33), 182 (17), 181 (100), 152 (69), 153 (49), 152 (9), 105 (27), 60 [C₂H₄S]⁺ (52), 59 (30), 57 (95). ИК спектр, v, см⁻¹: 1679 (C=C); 2209, 2226 (C=N); 3263, 3395 (NH₂); 3652 (OH). Найдено, %: C 66.44; H 4.04; N 14.25. Вычислено для C₂₂H₁₆N₄O₂S, %: C 65.98; H 4.03; N 13.99.

2-{5-Амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-2-метил-4-циано-2,3-

дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (9р). Желтые кристаллы, т. пл. 205-207°С (разл.), выход 72%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.94 (3H, c, CH₃); 2.52 – 2.58 (1H, м, SCH₂); 2.60 – 2.67 (1H, м, SCH₂); 3.51 (2H, уш.с, OCH₂); 4.98 (1H, уш.с, OH); 10.12 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 262 [M]⁺ (7), 185 (31), 184 (10), 78 (23), 60 [C₂H₄S]⁺ (44), 59 (30), 47 (67), 43 (77). ИК спектр, v, см⁻¹: 1696 (C=C); 2209, 2224 (C≡N); 3254, 3368 (NH₂); 3620 (OH). Найдено, %: С 50.68; Н 3.82; N 21.71. Вычислено для C₁₁H₁₀N₄O₂S, %: C 50.37; H 3.84; N 21.36.

2-{5-Амино-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4-циано-2-циклопропил-2,3-

дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (9с). Желтые кристаллы, т. пл. 226-227°С (разл.), выход 64%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.30 – 0.36 (1H, м, CH₂); 0.60 – 0.72 (2H, м, CH₂); 0.81 – 0.88 (1H, м, CH₂); 1.71 – 1.77 (1H, м, CH); 2.52 – 2.59 (1H, м, SCH₂); 2.63 – 2.70 (1H, м, SCH₂); 3.50 (2H, т, *J* = 5.5 Гц, OCH₂); 4.99 (1H, уш.с, OH); 10.17 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 1.5, 3.8, 17.4, 31.9, 53.0, 60.1, 70.3, 102.4, 110.9, 113.9, 114.8, 170.14, 171.4. Macc-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 288 [M]⁺ (12). ИК спектр, v, см⁻¹: 1698 (C=C); 2212, 2229 (C≡N); 3251, 3359 (NH₂); 3619 (OH). Найдено, %: C 54.42; H 4.24; N 19.39. Вычислено для C₁₃H₁₂N₄O₂S, %: C 54.16; H 4.20; N 19.43.

2-{5-Амино-2-трет-бутил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-4-циано-2,3-

дигидрофуран-3-илиден}пропандинитрил (9т). Желтые кристаллы, т. пл. 202-204°С (разл.), выход 71%. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.43 – 2.50 (1H, м, SCH₂); 2.57 – 2.63 (1H, м, SCH₂); 3.51 – 3.56 (2H, м, OCH₂); 4.98 (1H, уш.с, OH); 10.07 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 304 [M]⁺ (34), 248 (81), 228 (11), 213 (22), 204 (55), 203 (63), 202 (80), 188 (18), 57 [С(CH₃)₃]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1683 (C=C); 2213, 2221 (C=N); 3249, 3360 (NH₂). Найдено, %: C 55.42; H 5.28; N 18.39. Вычислено для C₁₄H₁₆N₄O₂S, %: C 55.25; H 5.30; N 18.41. 3.8 Синтез 2-[2-алкил(арил)-5-амино-4-циано-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрилов **10а-л**



10а-л

Метод А. В 20 мл дистиллированной воды растворяли 1 ммоль АТЦП 2 и прибавляли 0.16 г (2 ммоль) 2-меркаптоэтанола. Реакционную массу интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 10-15 минут, выпавшие бесцветные кристаллы соединения 10 отфильтровывали и очищали кристаллизацией из ледяной уксусной кислоты. Сушили при пониженном давлении.

Метод Б. В 20 мл дистиллированной воды растворяли 1 ммоль АТЦП **2** и прибавляли 0.76 г (2 ммоль) борогидрида натрия и перемешивали при комнатной температуре до исчезновения желтой окраски раствора. Затем реакционную массу подкисляли 5% раствором серной кислоты, образовавшийся осадок соединения **10** отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Сушили при пониженном давлении.

Соединения **10а-ж** были получены методами А и Б, **103-л** синтезированы методом Б. Соединение **10к** в отличие от остальных 2-[2-алкил(арил)-5-амино-4циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилов **10** самопроизвольно не кристаллизуется из реакционной массы, поэтому он был выделен экстракцией с помощью этилацетата (3 × 10мл), полученные вытяжки концентрировали и сухой остаток очищали колоночной хроматографией с этилацетатом в роли элюента. Методики синтеза 2-[2-алкил(арил)-5-амино-4-циано-2,3-дигидрофуран-3илиден]пропандинитрилов **10** с применением 2-меркаптоэтанола (метод А) и борогидрида натрия (метод Б) были опубликованы в работе [122].

2-[5-амино-2-фенил-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрил

(10а). Бесцветные кристаллы, т. пл. 262-263°С (разл.), выход 82% (метод А), 86% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 6.81 (1H, c, CH); 7.41 – 7.52

(5H, м, C₆H₅); 10.07 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 248 [M]⁺ (53), 221 [M – HCN]⁺ (7), 205 [M – HNCO]⁺ (33), 178 [M – HNCO – HCN]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1663 (C=C); 2212, 2223 (C≡N); 3115, 3318 (NH₂). Найдено, %: C 68.06; H 3.28; N 22.42. Вычислено для C₁₄H₈N₄O, %: C 67.74; H 3.25; N 22.57.

2-[5-амино-2-(4-метилфенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (106). Бесцветные кристаллы, т. пл. 249-251°С (разл.), выход 83% (метод А), 81% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.45 (3H, с, С₆H₄C<u>H</u>₃); 6.79 (1H, с, CH); 7.43 (2H, д, *J* = 7.9 Гц, С₆<u>H</u>₄CH₃); 7.47 (2H, д, *J* = 8.0 Гц, С₆H₄CH₃); 10.09 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 262 (40), 263 [M]⁺ (7). ИК спектр, v, см⁻¹: 1664 (C=C); 2214, 2221 (C≡N); 3115, 3327 (NH₂). Найдено, %: С 68.71; Н 3.91; N 21.31. Вычислено для C₁₅H₁₀N₄O, %: С 68.69; Н 3.85; N 21.36.

2-[5-амино-2-(4-метоксифенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10в). Бесцветные кристаллы, т. пл. 256-257°С (разл.), выход 54% (метод А), 80% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.79 (3H, с, С₆H₄OC<u>H</u>₃); 6.77 (1H, с, CH); 7.00 – 7.34 (4H, м, С₆<u>H</u>₄OCH₃); 10.00 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 278 [M]⁺ (62), 235 [M – HNCO]⁺ (81), 208 [M – HNCO – HCN]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1683 (C=C); 2217, 2227 (C≡N); 3261, 3383 (NH₂). Найдено, %: С 68.71; Н 3.91; N 21.31. Вычислено для C₁₅H₁₀N₄O₂, %: С 64.74; Н 3.62; N 20.13.

2-[5-амино-2-(4-хлорфенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10г). Бесцветные кристаллы, т. пл. 256-256°С (разл.), выход 64% (метод А), 79% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 6.85 (1H, c, CH); 7.49 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, C₆H₄); 7.55 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, C₆H₄); 10.10 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 284 [MCl³⁷]⁺ (13), 282 [MCl³⁵]⁺ (39). ИК спектр, v, см⁻¹: 1660 (C=C); 2210, 2230 (C≡N); 3113, 3321 (NH₂). Найдено, %: С 59.49; H 2.55; N 19.47. Вычислено для C₁₄H₇ClN₄O, %: C 59.48; H 2.50; N 19.82.

2-[5-амино-2-(3-хлорфенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10д). Бесцветные кристаллы, т. пл. 264-266°С (разл.), выход 73% (метод А), 82% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500,13 МГц, DMSO-*d*₆), δ,

м.д.: 6.84 (1H, c, CH); 7.51 (1H, д, *J* = 7.8 Гц, C₆H₄); 7.58 (1H, т, *J* = 7.7 Гц, C₆H₄); 7.60 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, C₆H₄); 10.12 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 284 [MCl³⁷]⁺ (7), 283 (3), 282 [MCl³⁵]⁺ (22), 240 (15), 239 (7), 238 (47) [M-HNCO]⁺, 215 (22), 214 (12), 213 (58) [M-HNCO-HCN]⁺. ИК спектр, v, см⁻¹: 1663 (C=C); 2215, 2232 (C=N); 3254, 3348 (NH₂). Найдено, %: С 59.57; Н 2.45; N 16.69. Вычислено для C₁₄H₇ClN₄O, %: С 59.48; Н 2.50; N 19.82.

2-[5-амино-2-(2,4-дихлорфенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10е). Бесцветные кристаллы, т. пл. 268-270°С (разл.), выход 59% (метод A), 81% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.07 (1H, c, CH); 7.81 – 7.83 (1H, м, C₆H₃); 7.55 – 7.56 (2H, м, C₆H₃); 10.17 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 320 [MCl₂³⁷]⁺ (2), 318 [MCl³⁷Cl³⁵]⁺ (13), 316 [MCl₂³⁵]⁺ (21), 274 (28), 272 (52) [M – HNCO]⁺, 249 (31), 247 (56) [M – HNCO – HCN]⁺. ИК спектр, v, см⁻¹: 1662 (C=C); 2212, 2228 (C=N); 3260, 3353 (NH₂). Найдено, %: С 53.07; Н 1.96; N 17.73. Вычислено для C₁₄H₆Cl₂N₄O, %: С 53.02; Н 1.91; N 17.67.

2-[5-амино-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10ё). Бесцветные кристаллы, т. пл. 220-223°С (разл.), выход 64% (метод A), 79% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 6.88 (1H, c, CH); 7.39 – 7.42 (1H, м, 4-Ph-C₆H₄); 7.48 – 7.52 (4H, м, 4-Ph-C₆H₄); 7.71 – 7.22 (2H, м, 4-Ph-C₆H₄); 7.76 – 7.78 (2H, м, 4-Ph-C₆H₄); 10.09 (2H, c, NH₂). Массспектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 325 [M + 1]⁺ (17), 324 [M]⁺ (100), 281 (74), 280 (13) [M – HNCO]⁺, 255 (18), 254 (77) [M – HNCO – HCN]⁺. ИК спектр, v, см⁻¹: 1681 (C=C); 2218, 2234 (C=N); 3250, 3360 (NH₂). Найдено, %: С 73.91; Н 3.81; N 16.93. Вычислено для C₂₀H₁₂N₄O, %: С 74.06; Н 3.77; N 17.07.

2-[5-амино-2-(тиен-2-ил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10ж). Бесцветные кристаллы, т. пл. 218-220°С (разл.), выход 81% (метод А), 84% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.18 (1H, c, CH); 7.13 (1H, дд, *J* = 5.0 Гц, *J* = 3.6 Гц, C₄H₃S); 7.43 (1H, д, *J* = 3.4 Гц, C₄H₃S); 7.79 (1H, д, *J* = 5.1 Гц, C₄H₃S); 10.11 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 255 [M + 1]⁺ (12), 254 [M]⁺ (78), 227 [M – HCN]⁺ (11), 211 (37), 210 (16) [M – HNCO]⁺, 185 (23), 184 (100) [M – HNCO – HCN]⁺. ИК спектр, v, см⁻¹: 1669 (C=C); 2213, 2230 (C≡N); 3255, 3341 (NH₂). Найдено, %: С 56.75; Н 2.42; N 21.89. Вычислено для C₁₂H₆N₄OS, %: С 56.68; Н 2.38; N 22.03.

2-[5-амино-2-(3,4-диметоксифенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (103). Бесцветные кристаллы, т. пл. 278-280°С (разл.), выход 77% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.76 (3H, c, OCH₃); 3.79 (3H, c, OCH₃); 6.73 (1H, c, CH); 6.94 (1H, дд, *J* = 8.3 Гц, *J* = 1.9 Гц, C₆H₃); 6.99 (1H, дд, *J* = 1.9 Гц, C₆H₃); 7.01 (1H, д, *J* = 8.3 Гц, C₆H₃); 10.00 (2H, c, NH₂). Массспектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 308 [M]⁺ (7), 265 (6), 264 (56) [M – HNCO]⁺, 239 [M – HNCO – HCN]⁺ (35). ИК спектр, v, см⁻¹: 1672 (C=C); 2211, 2224 (C=N); 3250, 3352 (NH₂). Найдено, %: C 62.38; H 3.95; N 18.19. Вычислено для C₁₆H₁₂N₄O₃, %: C 62.33; H 3.92; N 18.17.

2-[5-амино-2-(2,5-диметоксифенил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10и). Бесцветные кристаллы, т. пл. 262-264°С (разл.), выход 73% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.72 (3H, с, OCH₃); 3.74 (3H, с, OCH₃); 6.82 (1H, с, CH); 6.89 (1H, уш.с, C₆H₃); 7.05 – 7.06 (2H, м, C₆H₃); 9.92 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 308 [M]⁺ (100), 277 [M – CH₃O]⁺ (53), 265 (17), 264 (10) [M – HNCO]⁺, 238 [M – HNCO – HCN]⁺ (59). ИК спектр, v, см⁻¹: 1695 (C=C); 2210, 2226 (C=N); 3272, 3385 (NH₂). Найдено, %: C 62.37; Н 3.97; N 18.04. Вычислено для C₁₆H₁₂N₄O₃, %: C 62.33; Н 3.92; N 18.17.

2-[5-амино-2-метил-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрил

(10к). Бесцветные кристаллы, т. пл. 208-210°С (разл.), выход 62% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.56 (3H, с, *J* = 6.6 Гц, CH₃); 5.84 (1H, квартет, *J* = 6.7 Гц, CH); 9.98 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 186 [M]⁺ (22), 159 [M – HCN]⁺ (100), 116 [M – HNCO – HCN]⁺ (47). ИК спектр, v, см⁻¹: 1684 (C=C); 2214, 2229 (C≡N); 3254, 3366 (NH₂). Найдено, %: С 60.01; Н 3.28; N 30.27. Вычислено для C₉H₆N₄O, %: С 58.06; Н 3.25; N 30.09.

2-[5-амино-2-(трет-бутил)-4-циано-2,3-дигидрофуран-3-

илиден]пропандинитрил (10л). Бесцветные кристаллы, т. пл. 175-177°С (разл.), выход 88% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.99 (9Н, с,

С(СН₃)₃; 5.54 (1H, c, CH); 9.91 (2H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 228 (8) [M]⁺, 172 (12), 57 (100) [С(СН₃)₃]⁺. ИК спектр, v, см⁻¹: 1660 (С=С); 2204 (С=N); 3251, 3332 (NH₂). Найдено, %: С 63.15; Н 5.30; N 24.55. Вычислено для C₁₂H₁₂N₄O, %: С 63.15; Н 5.30; N 24.55.

3.9 Синтез 6-(алкилсульфанил)-4-амино-1-арил-3-имино-1,3дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрилов **11а-ё** и 4-амино-3-имино-6-(диметиламино)-1-фенил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрила **12**



Метод А. В 20 мл ДМФА растворяли 1 ммоль соединения 9 и 2 ммоль алифатического тиола, к полученной смеси прибавляли 0.11 г (2 ммоль) гидроксида калия и реакционную массу кипятили в течение 5-6 часов. После завершения взаимодействия (контроль TCX) смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 100 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок соединения 11 отфильтровывали и очищали кристаллизацией из пропанола-2.

Метод Б. В 20 мл ДМФА растворяли 1 ммоль соединения 10 и 1 ммоль алифатического тиола, к полученной смеси прибавляли 0.06 г (1 ммоль) гидроксида калия и реакционную массу нагревали в условиях кипячения в течение 5-6 часов. После завершения взаимодействия (контроль TCX) смесь охлаждали и разбавляли 100 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок соединения 11 отфильтровывали и очищали кристаллизацией из пропанола-2.

Метод А и Б схожи в экспериментальном исполнении, при применении метода А необходимо применять двукратное количество тиола и основания, иначе продуктами взаимодействия могут являться 2-[2-алкил(арил)-5-амино-4-циано-2,3дигидрофуран-3-илиден]пропандинитрилы 10. Для синтеза фуро[3,4-*c*]пиридина 11е в качестве тиола применяли 2-меркаптоэтанол. 4-Амино-3-имино-6-(диметиламино)-1-фенил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил 12 удалось обнаружить при частичном упаривании реакционной массы после отделения основного продукта взаимодействия **11а** полученного методом А.

4-Амино-3-имино-1-фенил-6-(этилсульфанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-

с]пиридин-7-карбонитрил (11а). Бесцветные кристаллы, т. пл. 240-242°С, выход 56% (метод А), 61% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.31 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂C<u>H₃</u>); 3.22 (2H, квартет, *J* = 7.4 Гц, SC<u>H</u>₂CH₃); 6.63 (1H, c, CH); 7.27 – 7.30 (2H, м, C₆H₅); 7.40 – 7.44 (3H, м, C₆H₅); 7.45 (1H, c, NH₂); 8.36 (1H, c, NH); 8.48 (1H, c, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.5, 24.3, 82.9, 86.8, 103.5, 114.1, 127.9, 128.9, 129.6, 135.2, 155.7, 160.1, 162.7, 166.5. Массспектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 311 [M + 1]⁺ (22), 310 [M]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1686 (C=C); 2209 (C=N); 3293 (NH). Найдено, %: C 61.73; H 4.56; N 18.21. Вычислено для C₁₆H₁₄N₄OS, %: C 61.92; H 4.55; N 18.05.

4-Амино-3-имино-6-(пропилсульфанил)-1-(*п***-толил)-1,3-дигидрофуро[3,4***с***]пиридин-7-карбонитрил (116). Бесцветные кристаллы, т. пл. 224-225°С, выход 49% (метод А), 53% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 0.98 (3H, т,** *J* **= 7.0 Гц, SCH₂CH₂C<u>H</u>₃); 1.67 (2H, секстет,** *J* **= 7.4 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂CH₃); 2.31 (3H, с, C₆H₄C<u>H</u>₃); 3.20 (2H, т,** *J* **= 7.0 Гц, SC<u>H</u>₂CH₂CH₂CH₃); 6.58 (1H, с, CH); 7.15 – 7.17 (2H, м, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.21 – 7.23 (2H, м, C₆<u>H</u>₄CH₃); 7.44 (1H, с, NH₂); 8.32 (1H, с, NH); 8.45 (1H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-***d***₆), δ, м.д.: 13.2, 20.8, 22.3, 82.8, 86.9, 103.5, 114.1, 127.8, 129.4, 132.2, 139.1, 155.6, 160.2, 162.7, 166.5. Масс-спектр (EI),** *m/z* **(***I***_{отн}, %): 339 [M + 1]⁺ (25), 338 [M]⁺ (94), 338 [C₆H₄CH₃]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1692 (C=C); 2209 (C≡N); 3299 (NH). Найдено, %: C 63.54; H 5.31; N 16.30. Вычислено для C₁₈H₁₈N₄OS, %: C 63.88; H 5.36; N 16.56.**

4-Амино-3-имино-1-(4-метоксифенил)-6-(этилсульфанил)-1,3-

дигидрофуро[3,4-*c***]пиридин-7-карбонитрил (11в).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 239-241°С, выход 52% (метод А), 67% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.31 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₃); 3.22 (2H, квартет, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₃); 3.76 (3H, c, C₆H₄OCH₃); 6.58 (1H, c, CH); 6.95 – 6.97 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.19 – 7.21 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.44 (1H, c, NH₂); 8.29 (1H, c, NH); 8.45 (1H, c, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.5, 24.3, 30.9, 55.2, 82.7, 86.9, 103.6, 114.1,

114.2(CH), 127.1, 129.4(CH), 155.6, 160.1, 160.3, 162.7, 166.5. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 341 [M + 1]⁺ (21), 340 [M]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1672 (C=C); 2208 (C=N); 3330 (NH). Найдено, %: C 60.11; H 4.75; N 16.39. Вычислено для C₁₇H₁₆N₄O₂S, %: C 59.98; H 4.74; N 16.46.

4-Амино-3-имино-1-(4-метоксифенил)-6-(пропилсульфанил)-1,3-

дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (11г). Бесцветные кристаллы, т. пл. 217-219°С, выход 51% (метод А), 64% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 0.98 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.67 (2H, секстет, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 3.21 (2H, т, *J* = 6.7 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 3.75 (3H, с, C₆H₄OCH₃); 6.58 (1H, с, CH); 6.95 – 6.97 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.19 – 7.22 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.44 (1H, с, NH₂); 8.29 (1H, с, NH); 8.44 (1H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 13.2, 22.3, 31.6, 55.2, 82.7, 86.9, 103.6, 114.1, 114.2, 127.5, 129.4, 155.6, 160.0, 160.3, 162.7, 166.5. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 355 [M + 1]⁺ (26), 354 [M]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1671 (C=C); 2214 (C=N); 3332 (NH). Найдено, %: C 61.27; H 5.09; N 15.94. Вычислено для C₁₈H₁₈N₄O₂S, %: C 61.00; H 5.12; N 15.81.

4-Амино-6-(бутилсульфанил)-3-имино-1-(4-метоксифенил)-1,3-

дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил (11д). Бесцветные кристаллы, т. пл. 196-197°С, выход 48% (метод А), 55% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO*d*₆), δ, м.д.: 0.90 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.41 (2H, секстет, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.63 (2H, квинтет, *J* = 7.4 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.23 (2H, т, *J* = 7.0 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.76 (3H, с, C₆H₄OCH₃); 6.57 (1H, с, CH); 6.95 – 6.97 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.19 – 7.21 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.44 (1H, с, NH₂); 8.28 (1H, с, NH); 8.42 (1H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 13.5, 21.4, 29.4, 30.9, 55.2, 82.7, 86.9, 103.6, 114.1, 114.2, 127.5, 129.4, 155.5, 160.0, 160.3, 162.8, 166.5. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 369 [M + 1]⁺ (17), 368 [M]⁺ (60), 329 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1688 (C=C); 2208 (C=N); 3296 (NH). Найдено, %: C 61.81; H 5.45; N 15.19. Вычислено для C₁₉H₂₀N₄O₂S, %: C 61.94; H 5.47; N 15.21.

4-Амино-6-((2-гидроксиэтил)сульфанил)-3-имино-1-фенил-1,3-

дигидрофуро[3,4-*c***]пиридин-7-карбонитрил (11е).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 226-228°С, выход 36% (метод А), 42% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-

*d*₆), δ, м.д.: 3.32 – 3.36 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂OH); 3.64 (2H, квартет, *J* = 6.1 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂OH); 4.97 (1H, т, *J* = 5.4 Гц, SCH₂CH₂O<u>H</u>); 6.64 (1H, c, CH); 7.27 – 7.31 (2H, м, C₆H₅); 7.41 – 7.44 (3H, м, C₆H₅); 7.45 (1H, c, NH₂); 8.36 (1H, c, NH); 8.48 (1H, c, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 327 [M + 1]⁺ (9), 326 [M]⁺ (40), 282 (100). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1676 (C=C); 2213 (C=N). Найдено, %: C 59.01; H 4.35; N 17.23. Вычислено для C₁₆H₁₄N₄O₂S, %: C 58.88; H 4.32; N 17.17.

4-Амино-3-имино-6-(пропилсульфанил)-1-фенил-1,3-дигидрофуро[3,4-

с]пиридин-7-карбонитрил (11ё). Бесцветные кристаллы, т. пл. 212-213°С, выход 30% (метод А), 43% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.98 (3H, с, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.64 – 1.71 (2H, секстет, *J* = 7.3 Гц, SCH₂CH₂CH₃); 3.18 – 3.24 (2H, м, SCH₂CH₂CH₃); 6.63 (1H, с, CH); 7.27 – 7.31 (2H, м, C₆H₅); 7.40 – 7.47 (4H, м, C₆H₅, NH₂); 8.36 (1H, с, NH); 8.46 (1H, с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 325 [M + 1]⁺ (11), 324 [M]⁺ (32). ИК спектр, v, см⁻¹: 1675 (C=C); 2211 (C≡N). Найдено, %: С 52.80; Н 4.96; N 17.51. Вычислено для C₁₇H₁₆N₄O₂S, %: С 62.94; Н 4.97; N 17.27.

4-Амино-3-имино-6-(диметиламино)-1-фенил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (12). Бесцветные кристаллы, т. пл. 272-273°С, выход 8%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.17 (6H, с, N(CH₃)₂); 6.47 (1H, с, CH); 7.07 (1H, уш.с, NH₂); 7.25 – 7.28 (2H, м, C₆H₅); 7.39 – 7.42 (3H, м, C₆H₅); 7.81 (2H, м, 1H N<u>H</u>₂ + 1H =N<u>H</u>). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 294 [M + 1]⁺ (16), 293 [M]⁺ (100), 282 (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1672 (C=C); 2201 (C≡N). Найдено, %: С 65.40; H 5.12; N 23.65. Вычислено для C₁₆H₁₅N₅O, %: С 65.52; H 5.15; N 23.88. 3.10 Синтез 4-амино-1-(*трет*-бутил)-1,6-бис[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-имино-1,3-дигидрофуро[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрила **13**



Метод А. В 10 мл воды растворяли 0.26 г (1 ммоль) 2-пивалоил-1,1,3,3тетрацианопропенида калия **2п** и прибавляли 0.30 г (4 ммоль) 2-меркаптоэтанола. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 часов (контроль TCX), при этом наблюдали исчезновение желтой окраски раствора и образование бесцветного осадка соединения **13**. Затем смесь была нейтрализована 5% раствором H₂SO₄, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола-2.

Метод Б. В 5 мл воды диспергировали 0.25 г (0.8 ммоль) дигидрофурана **9т** и прибавляли 0.06 г (0.8 ммоль) 2-меркаптоэтанола. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 часов (контроль TCX), при этом наблюдали постепенное растворение исходного соединения. Затем смесь нейтрализовывали 5% раствором H₂SO₄, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола-2.

Методика синтеза соединения 13 с применением подходов А и Б была представлена в работе [121].

4-Амино-1-(*трет*-бутил)-1,6-бис((2-гидроксиэтил)сульфанил)-3-имино-1,3дигидрофуро[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрил (13). Бесцветные кристаллы, т. пл. 269-270°С (разл.), выход 86% (метод А), 84% (метод Б). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.08 (9H, с, С(СН₃)₃); 2.13 – 2.23 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂OH); 3.31 – 3.45 (4H, м, SC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH); 3.67 (2H, квартет, *J* = 5.9 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂OH); 4.82 (1H, т, *J* = 5.5 Гц, SCH₂CH₂O<u>H</u>); 4.98 (1H, т, *J* = 5.3 Гц, SCH₂CH₂O<u>H</u>); 7.56 (1H, с, NH₂); 8.42 – 8.47 (2H, м, 1H N<u>H</u>₂, =N<u>H</u>). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 26.33, 31.09, 33.17, 42.37, 59.50, 60.07, 87.69, 102.73, 104.61, 115.51, 155.22, 158.06, 161.17, 169.23. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 382 [M]⁺ (18), 57 [C(CH₃)₃]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1662 (C=C); 2214 (C≡N); 3247, 3358 (NH₂); 3646 (OH). Найдено, %: С 50.31; Н 5.82; N 14.67. Вычислено для C₁₆H₂₂N₄O₃S₂, %: С 50.24; Н 5.80; N 14.65.

3.11 Синтез 4-амино-1-(*трет*-бутил)-1,6-бис[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрила **14** и 4-амино-6-[(2гидроксиэтил)сульфанил]-3-оксо-1-фенил-1,3-дигидрофуро[3,4-*с*]пиридин-7-

карбонитрила 15



В 10 мл 10% раствора серной кислоты растворяли 0.38 г (1 ммоль) соединения **13** и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, при этом наблюдали образование смолаобразной массы соединения **14** желтой окраски. Последнюю отделяли от раствора декантацией и растирали в пропаноле-2 до кристаллизации. Полученны таким образом порошок пирроло[3,4*с*]пиридина **14** отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Производное **15** получали по аналогичной методике, с применением 4-амино-6-((2-гидроксиэтил)сульфанил)-3-имино-1-фенил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрила (**11e**) в качестве исходного соединения.

4-Амино-1-(*трет*-бутил)-1,6-бис[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-оксо-2,3дигидро-1*Н*-пирроло[3,4-*с*]пиридин-7-карбонитрил (14). Желтые кристаллы, т. пл. 242-248°С (разл.), выход 63%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.05 (9H, с, С(СН₃)₃); 2.04 – 2.15 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂OH); 3.26 – 3.44 (4H, м, SC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH); 3.65 (2H, квартет, *J* = 6.0 Гц, SCH₂C<u>H</u>₂OH); 4.81 (1H, т, *J* = 5.5 Гц, SCH₂CH₂O<u>H</u>); 4.97 (1H, т, *J* = 5.4 Гц, SCH₂CH₂O<u>H</u>); 7.22 (1H, уш.с, NH₂); 8.10 (1H, уш.с, NH₂); 8.98 (1H, с, =N<u>H</u>). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 26.90, 30.87, 33.08, 41.55, 59.54, 60.11, 77.86, 88.78, 105.91, 116.04, 155.43, 160.68, 167.38, 168.07. Массспектр (EI), *m/z* (*I*_{отн,} %): 382 [M]⁺ (11), 57 [C(CH₃)₃]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1668 (C=C); 2209 (C≡N); 3239, 3354 (NH₂); 3649 (OH). Найдено, %: С 50.33; Н 5.81; N 14.72. Вычислено для C₁₆H₂₂N₄O₃S₂, %: С 50.24; Н 5.80; N 14.65.

4-Амино-6-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-оксо-1-фенил-1,3-дигидрофуро[3,4*с*]пиридин-7-карбонитрил (15). Желтые кристаллы, т. пл. 235-236°С (разл.), выход 54%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 3.33 – 3.37 (2H, м, SC<u>H</u>₂CH₂OH); 3.63 – 3.66 (2H, м, SCH₂C<u>H</u>₂OH); 4.81 (1H, т, *J* = 5.5 Гц, SCH₂CH₂O<u>H</u>); 4.97 (1H, уш.с, SCH₂CH₂O<u>H</u>); 6.70 (1H, с, CH); 7.33 – 7.36 (2H, м, C₆H₅); 7.42 – 7.46 (3H, м, C₆H₅); 7.49 (1H, уш.с, NH₂); 8.56 (1H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 328 [M + 1]⁺ (6), 327 [M]⁺ (30), 105 [C₆H₅CO]⁺ (100). ИК спектр, v, см⁻¹: 2217 (C≡N); 3534 (OH). Найдено, %: C 58.60; H 3.99; N 12.73. Вычислено для C₁₆H₁₃N₃O₃S, %: C 58.71; H 4.00; N 12.84.

3.12 Синтез 2-бензоил-1,1,3,3-тетрацианопропенида пиридиния 2с реакцией раскрытия дигидрофурана 9а



Раствор 0.2 г (0.6 ммоль) дигидрофурана **9а** в 5 мл безводного пиридина кипятили в течение 3 часов (контроль TCX). После завершения превращения реакционную массу выливали в 20 мл дистиллированной воды и нейтрализовывали 10% раствором H₂SO₄. Образовавшийся кристаллический осадок соединения **2с** отфильтровывали и сушили при комнатной температуре.

2-Бензоил-1,1,3,3-тетрацианопропенид пиридиния (2с). Бесцветные кристаллы, т. пл. 196-197°С (разл.), выход 42%. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 8.92 (2H, д, *J* = 5.3 Гц); 8.60 (1H, т, *J* = 7.8 Гц); 8.08 (2H, т, *J* = 7.2 Гц); 7.92 (2H, д, *J* = 7.4 Гц); 7.78 (1H, т, *J* = 7.4 Гц); 7.63 (2H, т, *J* = 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 192.17, 164.85, 146.17, 142.35, 135.47, 132.73, 129.56, 129.47, 127.16, 117.03, 114.40, 50.27. Найдено, %: С 72.58; Н 3.43; N 21.20. Вычислено для С₁₉H₁₁N₅O, %: С 70.15; Н 3.41; N 21.53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Оптимизирована методика синтеза исходных 2-ацил-1,1,3,3тетрацианопропенидов калия (АТЦП), позволяющая масштабировать весь процесс до 10⁻¹ моль исходного кетона.

2. Впервые осуществлен синтез 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5дикарбонитрилов и неизвестных ранее этил(метил) 3,5-диамино-4-ацил-5цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов содержащих в своем составе *орто*кетокарбонитрильные фрагменты. Обнаружено, что наиболее оптимальным подходом к синтезу данных производных является применение АТЦП и тиолов в качестве исходных соединений.

3. Установлено, 2-амино-4-ацил-6гетероаннелирования что реакция сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, протекающая С участием opmoкетокарбонитрильного фрагмента и воды в присутствии основания, носит региоселективный характер и приводит к образованию производных пирроло[3,4с]пиридина. Обнаружено, что метил 3,5-диамино-4-ацил-5-цианотиено[2,3*b*]пиридин-2-карбоксилаты в подобных условиях претерпевают превращение в пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина, производные которые являются представителями не описанной ранее конденсированной системы.

4. В ходе исследования конкурирующих превращений АТЦП с тиолами, протекающих с участием карбонильной группы, обнаружено, что продуктами данных взаимодействий являются производные дигидрофурана и фуро[3,4с]пиридина.

Представленные в настоящей работе производные 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила, содержащие в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты, являются перспективными объектами для дальнейших исследований реакций гетероаннелирования. Результаты диссертации могут представлять интерес для научных коллективов и предприятий, которые занимаются целенаправленным синтезом и скринингом биологически активных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kanani, M. B. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of novel 2-amino-6-(phenylthio)-4-(2-(phenylthio)quinolin-3-yl)pyridine-3,5-dicarbonitriles / M. B. Kanani, M. P. Patel // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – Vol. 22. – №6. – P. 2912-2920.
- Makawana, J. A. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of pentasubstituted pyridine derivatives bearing the quinoline nucleus / J. A. Makawana, M. P. Patel, R. G. Patel // Medicinal Chemistry Research. 2012. Vol. 21. №5. P. 616-623.
- Abbas, H.-A. S. Synthesis and antitumor activity of new dihydropyridine thioglycosides and their corresponding dehydrogenated forms / H.-A. S. Abbas, W. A. El Sayed, N. M. Fathy // European Journal of Medicinal Chemistry. 2010. Vol. 45. №3. P. 973-982.
- Quintela, J. M. Synthesis, antihistaminic and cytotoxic activity of pyridothieno- and pyridodithienotriazines / J. M. Quintela, C. Peinador, M. C. Veiga, L. M. Botana, A. Alfonso, R. Riguera // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 33. – №11. – P. 887-897.
- Patent WO 2005058315 A1. Novel heterocyclic compounds as IKK2 inhibitors with anti-HBV activity / H. Chen, W. Zhang, R. Tam, A. K. Raney; Ribapharm Inc. – published: 30.06.2005. – 45 p.
- 6. Attaby, F. A. Synthesis, Reactions, and Antiviral Activity of 6'-Amino-2'-thioxo-1',2'-dihydro-3,4'-bipyridine-3',5'-dicarbonitrile / F. A. Attaby, A. H. H. Elghandour, M. A. Ali, Y. M. Ibrahem // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2007. Vol. 182. №4. P. 695-709.
- Patent US 8202882 B2. 5-Cyanothienopyridines for the treatment of tumors / G. Hoelzemann, U. Graedler, H. Greiner, C. Amendt, D. Musil, P. Hillertz; Merck Patent Gesellschaft MIT Beschrankter Haftung. – published: 19.06.2012. – 42 p.
- 8. Patent US 20040127519 A1. Method of using aminocyanopyridine compounds as mitogen activated protein kinase-activated protein kinase-2 inhibitors / E. J.

Reinhard, S. A. Kolodziej, D. R. Anderson, N. W. Stehle, W. F. Vernier, L. F. Lee, S. G. Hegde; Pharmacia Corporation. – published: 1.07.2004. – 188 p.

- Patent US 2004142978 A1. Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase-activated protein kinase-2 / D. R. Anderson, N. W. Stehle, S. A. Kolodziej, E. J. Reinhard, L. F. Lee; Pharmacia Corporation. – published: 22.07.2004. – 143 p.
- 10.Patent WO 2004055015 A1. Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase-activated protein kinase-2 / D. R. Anderson, N. W. Stehle, S. A. Kolodziej, E. J. Reinhard; Pharmacia Corporation. – published: 1.07.2004. – 227 p.
- 11.Patent WO 2017216726 A1. Substituted pyridines as inhibitors of DNMT1 / N. D. Adams, A. B. Benowitz, M. L. Rueda Benede, K. A. Evans, D. T. Fosbenner, B. W. King, M. Li, W. H. Miller, A. J. Reif, S. P. Romeril, S. J. Schmidt, K. Wiggall; Glaxosmithkline Intellectual Property Development Limited. published: 21.12.2017. 1283 p.
- 12.Patent WO 2017216727 A1. Substituted pyridines as inhibitors of DNMT1 / N. D. Adams, A. B. Benowitz, M. L. Rueda Benede, K. A. Evans, D. T. Fosbenner, B. W. King, M. Li, J. I. Luengo, W. H. Miller, A. J. Reif, S. P. Romeril, S. J. Schmidt, R. J. Butlin, K. M. Goldberg, A. M. Jordan, C. S. Kershaw, A. Raoof, B. Waszkowycs; Glaxosmithkline Intellectual Property Development Limited, Cancer Research Technology LTD. published: 21.12.2017. 1319 p.
- 13.Guo, K. Synthesis and evaluation of a focused library of pyridine dicarbonitriles against prion disease / K. Guo, R. Mutter, W. Heal, T. R. K. Reddy, H. Cope, S. Pratt, M. J. Thompson, B. Chen // European Journal of Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 43. №1. P. 93-106.
- 14.Patent US 6586441 B2. Adenosine receptor ligands and their use in the treatment of disease / E. M. Borroni, G. Huber-Trottmann, G. J. Kilpatrick, R. D. Norcross; Hoffman-La Roche Inc. published: 1.07.2003. 99 p.
- 15.Patent US 7504421 B2. Substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridines and their use / U. Rosentreter, R. Henning, M. Bauser, T. Kramer, A. Vaupel, W. Hubsch,

K. Dembowsky, O. Salcher-Schraufstatter, J.-P. Stasch, T. Krahn, E. Perzborn; Bayer Aktiengesellschaft. – published: 17.03.2009. – 273 p.

- 16.Patent US 7078417 B2. Substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridines with adenosine receptor-binding activity and their use as cardiovascular preparations / U. Rosentreter, T. Kramer, A. Vaupel, W. Hubsch, N. Diedrichs, T. Krahn, K. Dembowsky, J.-P. Stasch, M. Shimada; Bayer Aktiengesellschaft. –published: 18.07.2006. 25 p.
- 17.Patent US 7045631 B2. Substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridines and their use as adenosine receptor-selective ligands / U. Rosentreter, T. Kramer, M. Shimada, W. Hubsch, N. Diedrichs, T. Krahn, K. Henninger, J.-P. Stasch; Bayer Aktiengesellschaft. –published: 16.05.2006. 10 p.
- 18.Patent US 2009221649 A1. Use of substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6aminopyridines for the treatment of reperfusion injury and reperfusion damage / T. Krahn, T. Kramer, U. Rosentreter, J. M. Downey, N. Solenkova; Bayer HealthCare AG. – published: 3.09.2009. – 10 p.
- 19.Patent WO 2007073855 A1. Use of adenosine A1 receptor agonists for the protection of renal cells against toxic effects caused by aminoglycosides during treatment of infectious diseases / C. Freiberg, I. Knezevic, T. Krahn, K. Ziegelbauer, M. Braun, N. Diedrichs; Bayer Healthcare AG. – published: 05.07.2007. – 60 p.
- 20.Patent US 8653109 B2. Substituted bipyridine derivatives and their use as adenosine receptor ligands / P. Nell, W. Hubsch, B. Albrecht-Kupper, J. Keldenich, A. Knorr; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 18.02.2014. 47 p.
- 21.Patent US 8304412 B2. Cyclically substituded 3,5-dicyano-2-thiopyridines and use thereof / P. Nell, W. Hubsch, B. Albrecht-Kupper, A. Vakalopoulos, F. Sussmeier, J. Keldenich, J. Telser; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 6.11.2012. 64 p.
- 22.Patent US 9095582 B2. Substituted aryloxazoles and their use / P. Nell, W. Hubsch,
 B. Albrecht-Kupper, J. Keldenich, A. Vakalopoulos, F. Sussmeier, K. Zimmermann,
 D. Lang, D. Meibom; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 4.08.2015. –
 124 p.

- 23.Patent US 8440700 B2. Substituted aryloxazoles and their use / P. Nell, W. Hubsch,
 B. Albrecht-Kupper, J. Keldenich, A. Vakalopoulos, F. Sussmeier, K. Zimmermann,
 D. Lang, D. Meibom; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 14.05.2013. –
 123 p.
- 24.Patent US 8957017 B2. Dipeptoid prodrugs and their use / H.-G. Lerchen, U. Krenz, J. Keldenich, N. Diedrichs, T. Krahn, C. Hirth-Dietrich, B. Albrecht-Kupper; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 17.02.2015. 35 p.
- 25.Patent US 8703696 B2. Dipeptoid prodrugs and the use thereof / H.-G. Lerchen, U. Krenz, J. Keldenich, N. Diedrichs, T. Krahn, C. Hirth-Dietrich, B. Albrecht-Kupper; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 22.04.2014. 38 p.
- 26.Patent US 2012122820 A1. Prodrugs and the use thereof / N. Diedrichs, T. Krahn,
 U. Krenz, J. Keldenich, H. Tinel, C. Hirth-Dietrich, H.-G. Lerchen; Bayer Schering
 Pharma Aktiengesellschaft. published: 17.05.2012. 47 p.
- 27.Patent US 8609686 B2. Substituted azabicyclic compounds and their use thereof / P. Nell, A. Vakalopoulos, F. Sussmeier, B. Albrecht-Kupper, K. Zimmermann, J. Keldenich, D. Meibom; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 17.12.2013. 54 p.
- 28.Patent US 8618119 B2. Fused cyanopyridines and the use thereof / P. Nell, A. Vakalopoulos, F. Sussmeier, B. Albrecht-Kupper, K. Zimmermann, J. Keldenich, D. Meibom; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 31.12.2013. 47 p.
- 29.Patent US 2011021487 A1. Cycloalkoxy-substituted 4-phenyl-3,5-dicyanopyridines and their use / W. Hubsch, P. Nell, F. Sussmeier, A. Vakalopoulos, D. Meibom, B. Albrecht-Kupper, K. Zimmermann; Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft. published: 27.01.2011. 57 p.
- 30.Patent US 8426602 B2. Heteroaryl-substituted dicyanopyridines and their use / D. Meibom, A. Vakalopoulos, B. Albrecht-Kupper, K. Zimmermann, P. Nell, F. Sussmeier; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 23.05.2013. 53 p.
- 31.Patent US 9205077 B2. 2-Alkoxy-substituted dicyanopyridines and their use / W. Hubsch, D. Meibom, A. Vakalopoulos, B. Albrecht-Kupper, P. Nell, K.

Zimmermann, F. Sussmeier, J. Keldenich; Bayer Intellectual Property GmbH. – published: 8.12.2015. – 40 p.

- 32.Patent US 8791146 B2. 2-Alkoxy-substituted dicyanopyridines and their use / W. Hubsch, D. Meibom, A. Vakalopoulos, B. Albrecht-Kupper, P. Nell, K. Zimmermann, F. Sussmeier, J. Keldenich; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 29.07.2014. 43 p.
- 33.Patent US 8741834 B2. Dipeptoid prodrugs and the use thereof / H.-G. Lerchen, D. Meibom, A. Vakalopoulos, B. Albrecht-Kupper, J. Keldenich, K. Zimmermann, P. Nell, U. Krenz; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 3.06.2014. 60 p.
- 34.Patent US 2011237629 A1. Amino acid ester prodrugs and the use thereof / D. Meibom, H.-G. Lerchen, A. Vakalopoulos, B. Albrecht-Kupper, P. Nell, J. Keldenich, K. Zimmermann, U. Krenz; Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft. published: 29.09.2011. 35 p.
- 35.Patent US 8420825 B2. Alkylamino-substituted dicyanopyridines and their amino acid esters prodrugs / A. Vakalopoulos, D. Meibom, B. Albrecht-Kupper, K. Zimmermann, J. Keldenich, H.-G. Lerchen, P. Nell, F. Sussmeier, U. Krenz; Bayer Intellectual Property GmbH. – published: 16.04.2013. – 97 p.
- 36.Patent US 8772498 B2. Alkylamine-substituded dicyanopyridine and amino acid ester prodrugs thereof / A. Vakalopoulos, D. Meibom, B. Albrecht-Kupper, K. Zimmermann, J. Keldenich, H.-G. Lerchen, P. Nell, F. Sussmeier, U. Krenz; Bayer Intellectual Property GmbH. – published: 8.07.2014. – 82 p.
- 37.Patent US 9187428 B2. Substituted dicyanopyridines and their use / A. Vakalopoulos, D. Meibom, P. Nell, F. Sussmeier, B. Albrecht-Kupper, K. Zimmermann, J. Keldenich, D. Schneider, U. Krenz; Bayer Intellectual Property GmbH. published: 17.11.2015. 77 p.
- 38.Patent US 2016311812 A1. Adenosine A1 agonists as medicaments for kidney disorders / B. Albrecht-Kupper, K. Leineweber, A. Kretschmer, D. Meibom, A. Vakalopoulos, N. Diedrichs, K. Zimmermann; Bayer Pharma Aktiengesellschaft. – published: 27.10.2016. – 27 p.

- 39.Patent US 2018155336 A1. Process for the preparation of 2-{4-[2-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridine-4-yl]phenoxy}ethyl-L-alanyl-L-alaninate monohydrochloride / F.-J. Mais, W. Heilman, B. Olenik, B. Keil, G. Becker, D. Meibom, T. Kuhlmann; Bayer Pharma Aktiengesellschaft. published: 7.06.2018. 42 p.
- 40.Kambe, S. Synthetic Studies Using α,β-Unsaturated Nitriles: Facile Synthesis of Pyridine Derivatives / S. Kambe, K. Saito, A. Sakurai, H. Midorikawa // Synthesis. 1981. №7. P. 531-533.
- 41.Fan, X. A Novel Preparation of Pyridine–Urea Hybrids and Elucidation of Their Structures / D. Feng, X. Wang, Y. Qu, X. Zhang // Heteroatom Chemistry. 2009. Vol. 20. №6. Р. 362-368.
- 42.Fan, X. S. Preparation of nucleoside–pyridine hybrids and pyridine attached acylureas from an unexpected uracil ring-opening and pyridine ring-forming sequence / X. S. Fan, X. Wang, X. Y. Zhang, D. Feng, Y. Y. Qu // Chinese Chemical Letters. – Vol. 20. – №10. – P. 1161-1165.
- 43.Elnagdi, M. H. Studies with Polyfunctionally Substituted Heterocycles: Synthesis of New Pyridines, Naphtho[1,2-b]pyrans, Pyrazolo[3,4-b]pyridines and Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines / M. H. Elnagdi, A. H. H. Elghandour, M. K. A. Ibrahim, I. S. A. Hafiz // Zeitschrift für Naturforschung B. 1992. Vol. 47. №4. P. 572-578.
- 44.Evdokimov, N. M. One-Step, Three-Component Synthesis of Pyridines and 1,4-Dihydropyridines with Manifold Medicinal Utility / N. M. Evdokimov, I. V. Magedov, A. S. Kireev, A. Kornienko // Organic Letters. – 2006. – Vol. 8. – №5. – P. 899-902.
- 45.Evdokimov, N. M. One-Step Synthesis of Heterocyclic Privileged Medicinal Scaffolds by a Multicomponent Reaction of Malononitrile with Aldehydes and Thiols / N. M. Evdokimov, A. S. Kireev, A. A. Yakovenko, M. Yu. Antipin, I. V. Magedov, A. Kornienko // The Journal of Organic Chemistry. 2007. Vol. 72. №9. P. 3443-3453.
- 46.Evdokimov, N. M. Convenient one-step synthesis of a medicinally relevant benzopyranopyridine system / N. M. Evdokimov, A. S. Kireev, M. Yu. Antipin, I. V.

Magedova, A. Kornienko // Tetrahedron Letters. – 2006. – Vol. 47. – №52. – P. 9309-9312.

- 47.Desai, U. V. A simple, economical, and environmentally benign protocol for the synthesis of 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-sulfanylpyridines at ambient temperature / U. V. Desai, M. A. Kulkarni, K. S. Pandit, A. M. Kulkarni, P. P. Wadgaonkar // Green Chemistry Letters and Reviews. 2014. Vol. 7. №3. P. 228-235.
- 48.Kupwade, R. V. Diethylamine Dess–Martin periodinane: an efficient catalyst–oxidant combination in a sequential, onepot synthesis of difficult to access 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-sulfanylpyridines at ambient temperature / R. V. Kupwade, S. S. Khot, M. A. Kulkarni, U. V. Desai, P. P. Wadgaonkar // RSC Advances. 2017. Vol. 7. №62. P. 38877-38883.
- 49.Mishra, S. K₂CO₃-Mediated, One-Pot, Multicomponent Synthesis of Medicinally Potent Pyridine and Chromeno[2,3-*b*]pyridine Scaffolds / S. Mishra, R. Ghosh // Synthetic Communications. – 2012. – Vol. 42. – №15. – P. 2229-2244.
- 50.Pagadala, R. Eco-efficient ultrasonic responsive synthesis of pyrimidines/pyridines /
 R. Pagadala, S. Maddila, S. B. Jonnalagadda // Ultrasonics Sonochemistry. 2014.
 Vol. 21. №2. P. 472-477.
- 51.Khodairy A. Synthesis of Novel Chromene, Pyridine, Pyrazole, Pyrimidine, and Imidazole Derivatives via One-pot Multicomponent Reaction / A. Khodairy, A. M. Ali, M. T. El-Wassimy // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2017. Vol. 54. №6. P. 3342-3349.
- 52.Das, B. An Efficient Procedure for the Synthesis of Substituted Pyridines Using KF•Al₂O₃ / B. Das, B. Ravikanth, A. S. Kumar, B. Sh. Kanth // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2009. Vol. 46. №6. P. 1208-1212.
- 53.Mamgain, R. DBU-Catalyzed Three-Component One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Pyridines in Aqueous Ethanol / R. Mamgain, R. Singh, D. S. Rawat // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – Vol. 46. – №1. – P. 69-73.
- 54.Guo, K. Exploring Catalyst and Solvent Effects in the Multicomponent Synthesis of Pyridine-3,5-dicarbonitriles / K. Guo, M. J. Thompson, B. Chen // The Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 74. – №18. – P. 6999-7006.

- 55.Shinde, P. V. Facile and Rapid Access to Poly Functionalized Pyridine Derivatives /
 P. V. Shinde, B. B. Shingate, M. S. Shingare // Chinese Journal of Chemistry. 2011.
 Vol. 29. №5. P. 1049-1054.
- 56.Khan, M. N. Imidazole as organocatalyst for multicomponent reactions: diversity oriented synthesis of functionalized hetero- and carbocycles using in situ-generated benzylidenemalononitrile derivatives / M. N. Khan, S. Pal, S. Karamthulla, L. H. Choudhury // RSC Advances. 2014. Vol. 4. №8. P. 3732-37414.
- 57.Guo, K. Mechanistic studies leading to a new procedure for rapid, microwave assisted generation of pyridine-3,5-dicarbonitrile libraries / K. Guo, M. J. Thompson, T. R. K. Reddy, R. Mutter, B. Chen // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. №24. P. 5300-5311.
- 58.Khan, M. N. A simple and efficient method for the facile access of highly functionalized pyridines and their fluorescence property studies / M. N. Khan, S. Pal, T. Parvin. L. H. Choudhury // RSC Advances. 2012. Vol. 2. №32. P. 12305-12314.
- 59. Алексеева, А. Ю. Арилметилиденпроизводные димера малононитрила в MIRC процессах: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03: защищена 29.01.2015 / Алексеева Анастасия Юрьевна Казань, 2015 180 с.
- 60.Safaei-Ghomi, J. CuI nanoparticles: a highly active and easily recyclable catalyst for the synthesis of 2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl pyridines / J. Safaei-Ghomi, M. A. Ghasemzadeh // Journal of Sulfur Chemistry. – 2013. – Vol. 34. – №3. – P. 233-241.
- 61.Banerjee, S. One-step, three-component synthesis of highly substituted pyridines using silica / S. Banerjee, G. Sereda // Tetrahedron Letters. 2009. Vol. 50. №50. P. 6959-6962.
- 62.Rahmani, F. Propylphosphonium hydrogen carbonate ionic liquid supported on nano-silica as a reusable catalyst for the efficient multicomponent synthesis of fully substituted pyridines and bis-pyridines / F. Rahmani, I. Mohammadpoor-Baltork, A. R. Khosropour, M. Moghadam, S. Tangestaninejad and V. Mirkhani // RSC Advances. 2015. Vol. 5. №50. P. 39978-39991.

- 63.Sobhani, S. Ionic liquid immobilized on γ-Fe₂O₃ nanoparticles: A new magnetically recyclable heterogeneous catalyst for one-pot three-component synthesis of 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-thio-pyridines / S. Sobhani, M. Honarmand // Applied Catalysis A: General. 2013. Vol. 467. №2. P. 456-462.
- 64.Norouzi, M. Heterogeneous Cu(II)/L-His@Fe₃O₄ nanocatalyst: a novel, efficient and magnetically-recoverable catalyst for organic transformations in green solvents / M. Norouzi, A. Ghorbani-Choghamarani, M. Nikoorazm // RSC Advances. 2016. Vol. 6. №95. P. 92387-92401.
- 65.Safaei-Ghomi, J. SnO nanoparticles as an efficient catalyst for the one-pot synthesis of chromeno[2,3-b]pyridines and 2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl pyridines / J. Safaei-Ghomi, H. Shahbazi-Alavi, E. Heidari-Baghbahadorani // RSC Advances. 2014. Vol. 4. №92. P. 50668-50677.
- 66.Alinaghizadeh, F. Cascade Synthesis of Thieno[2,3-b]pyridines by Using Intramolecular Cyclization Reactions of 3-Cyano-2-(organylmethylthio)pyridines / F. Alinaghizadeh, M. Zahedifar, M. Seifi, H. Sheibani // Journal of the Brazilian Chemical Society. 2016. Vol. 27. №4. P. 663-669.
- 67.Poor Heravi, M. R. Ultrasound-promoted synthesis of 2-amino-6-(arylthio)-4-arylpyridine-3,5-dicarbonitriles using ZrOCl2•8H2O/NaNH2 as the catalyst in the ionic liquid [bmim]BF4 at room temperature / M. R. Poor Heravi, F. Fakhr // Tetrahedron Letters. 2011. Vol. 52. №50. P. 6779-6782.
- 68.Sobhani, S. 2-Hydroxyethylammonium acetate: A reusable task-specific ionic liquid promoting one-pot, three-component synthesis of 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-thio-pyridines / S. Sobhani, M. Honarmand // Comptes Rendus Chimie. 2013. Vol. 16. №3. P. 279-286.
- 69.Hao, D. Synthesis of 2-amino-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyanopyridines by tandem reaction / D. Hao, Z. Yun-lei, S. Xiao-peng, Y. Jin-ming, F. Dong // Research on Chemical Intermediates. 2014. Vol. 40. №2. P. 587-594.
- 70.Ranu, B. C. An Improved Procedure for the Three-Component Synthesis of Highly Substituted Pyridines Using Ionic Liquid / B. C. Ranu, R. Jana, S. Sowmiah // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 72. – №8. – P. 3152-3154.

- 71.Davoodnia, A. Ionic Liquid, [bmim]Br, as An Efficient Promoting Medium for Synthesis of 2-Amino-3,5-dicarbonitrile-6-thiopyridines / A. Davoodnia, P. Attar, H. Eshghi, A. Morsali, N. Tavakoli-Hoseini, A. Tavakoli-Nishaburi // Asian Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 23. – №3. – P. 1273-1275.
- 72.Thopate, Y. NMR and DFT Insight into the Synergistic Role of Bovine Serum Albumin–Ionic Liquid for Multicomponent Cascade Aldol/Knoevenagel–thia-Michael/Michael Reactions in One Pot / Y. Thopate, R. Singh, A. K. Sinha, V. Kumar, M. I. Siddiqi // ChemCatChem. – 2016. – Vol. 8. – №19. – P. 3050-3056.
- 73. Thimmaiah, M. Multi-component synthesis of 2-amino-6-(alkylthio)pyridine-3,5dicarbonitriles using Zn(II) and Cd(II) metal–organic frameworks (MOFs) under solventfree conditions / M. Thimmaiah, P. Li, S. Regati, B. Chen, J. C.-G. Zhao // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – №36. – P. 4870-4872.
- 74.Kumari, Sh. Graphene oxide–TiO₂ composite: an efficient heterogeneous catalyst for the green synthesis of pyrazoles and pyridines / Sh. Kumari, A. Shekhar, D. D. Pathak
 // New Journal of Chemistry. 2016. Vol. 40. №6. P. 5053-5060.
- 75.Kottawar, S. S. Scandium triflate-catalyzed one-pot multi-component synthesis of 2amino-6-thiopyridine-3,5-dicarbonitriles / S. S. Kottawar, S. A. Siddiqui, S. R. Bhusare // Heterocyclic Communications. – 2012. – Vol. 18. – №5-6. – P. 249-252.
- 76.Sridhar, M. Novel ZnCl₂-catalyzed one-pot multicomponent synthesis of 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-thio-pyridines / M. Sridhar, B. C. Ramanaiah, C. Narsaiah, B. Mahesh, M. Kumaraswamy, K. K. R. Mallu, V. M. Ankathi, P. S. Rao // Tetrahedron Letters. – 2009. – Vol. 50. – №27. – P. 3897-3900.
- 77.Gujar, J. B. Sodium chloride: a proficient additive for the synthesis of pyridine derivatives in aqueous medium / J. B. Gujar, M. A. Chaudhari, D. S. Kawade, M. S. Shingare // Tetrahedron Letters. 2014. Vol. 55. №50. P. 6939-6942.
- 78.Wang, Z.-q. Synthesis of Highly Substituted Pyridines via a One-Pot, Three-Component Cascade Reaction of Malononitrile with Aldehydes and S-Alkylisothiouronium Salts in Water / Z.-q. Wang, Z.-m. Ge, T.-m. Cheng, R.-t. Li // Synlett. – 2009. – №12. – P. 2020-2022.

- 79.Bayat, M. One-pot Four-component Synthesis of Highly Functionalized Pyridines Using Nitroketene Dithioacetal as a Source of Methyl Thiolate Under Solvent-free Condition / M. Bayat, M. Saboni, B. Notash // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2018. – Vol. 55. – №1. – P. 313-317.
- 80.Zolfigol, M. A. Application of novel nanostructured dinitropyrazine molten salt catalyst for the synthesis of sulfanylpyridines via anomeric based oxidation / M. A. Zolfigol, M. Safaiee, B. Ebrahimghasri S. Baghery, S. Alaie, M. Kiafar, A. Taherpour, Y. Bayat, A. Asgari // Journal of the Iranian Chemical Society. . 2017. Vol. 14. №9. P. 1839-1852.
- 81.Abdel-Ghany, H. Synthesis of Novel Fused Heterocycles Based on 6-Amino-4phenyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile / H. Abdel-Ghany, A. M. El-Sayed, A. A. Amer, A. M. Ahmed // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2016. – Vol. 53. – №6. – P. 2013-2019.
- 82.Дяченко, В. Д. Синтез 4-алкил-6-амино-3,5-дициано-2(1*H*)-пиридинтионов / В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. Н. Нестеров, В. П. Литвинов // Химия гетероциклических соединений. 1997. Т. 33. Вып. 12. С. 1655-1663.
- 83.Дяченко, В. Д. Синтез и алкилирование 6-амино-4-метил-3,5-дицианопиридин-2-тиолатов N-метилморфолиния / В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов // Известия Академии наук. – 1997. – Т. 46. – Вып. 11. – С. 2013-2015.
- 84.Дяченко, В. Д. Новый метод синтеза 6-амино-4-арил-3,5-дициано-3,4дигидропиридин-2(1*H*)-тионов рециклизацией 4-арил-2,6-диамино-4*H*тиопиранов/ В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – Т. 33. – Вып. 7. – Р. 909-914.
- 85.Дяченко, В. Д. Реакция Михаэля в синтезе 6-амино-4-(4-бутоксифенил)-3,5дицианопиридин-2(*1*H)-тиона / В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – Т. 34. – Вып. 2. – С. 213-219.
- 86.Дяченко, А. Д. Новый путь к частично гидрированным тиазоло[3,2а]пиридинам / А. Д. Дяченко, С. М. Десенко, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега // Химия гетероциклических соединений. – 2004. – Т. 40. – Вып. 5. – С. 765-754.

- 87.Дяченко, В. Д. З-Циклогексенкарбальдегид в синтезе 4-(3-циклогексен-1-ил)замещенных 4*H*-хроменов, 4*H*-тиопиранов, 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолинов, 1,4-дигидропиридинов, пиридинов и 6,7-дигидро-5*H*-[1]пиридинов / В. Д. Дяченко // Журнал Общей Химии. 2005. Т. 75. Вып. 10. С. 1612-1619.
- 88.Дяченко, В. Д. Циклогексанкарбальдегид в многокомпонентных синтезах функционализированных циклогексилзамещенных акрилонитрилов, 4-*H*халькогенопиранов, 1,4-дигидропиридинов и пиридинов / В. Д. Дяченко // Журнал Общей Химии. – 2006. – Т. 76. – Вып. 2. – С. 299-308.
- 89.Abdel Fattah, A. M. A Novel Synthesis of Pyridine-2(1H)-thione, Pyrazolo[3,4-b]pyridine, Pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, Thieno[2,3-b]pyrdine, and Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine Derivatives Containing a Naphthyl Moiety / A. M. Abdel Fattah, M. A. A. Elneairy, M. A. M. Gad-Elkareem // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2007. Vol. 182. №6. P. 1351-1364.
- 90.Abbas, A. A. Versatile starting materials for novel 1,ω-bis(pyridin-4ylphenoxy)alkanes, and their corresponding bis(thieno[2,3-b]pyridin-4-ylphenoxy) derivatives / A. A. Abbas, M. A. A. Elneairy, Y. N. Mabkhot // Journal of Chemical Research, Synopses. – 2001. – №4. – P. 124-126.
- 91.Abdel-Fattah, A. M. Synthesis, Reactions, and Characterization of 6-Amino-4-(Benzo[b]Thiophen-2-yl)-2-Thioxo-1,2-Dihydropyridine-3,5-Dicarbonitrile / A. M. Abdel-Fattah, F. A. Attaby // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2012. – Vol. 187. – №5. – P. 555-563.
- 92.Attia, A. M. E. An approach to acyclo-3-deazapyrimidine S-nucleosides via 3,5dicyano-2(1H)-pyridinethiones / A. M. E. Attia, A. E.-H. A. A. Ismail // Tetrahedron. - 2003. - Vol. 59. - №10. - P. 1749-1752.
- 93.Elneairy, M. A. A. Reactions with dimethylformamide □ dimethylacetal: Synthesis and reactions of several new pyridine and pyrazolo[3,4 □ b]pyridine derivatives / M. A. A. Elneairy, M. A. M. Gad-Elkareem, A. M. Taha // Heteroatom Chemistry. 2007. Vol. 18. №4. P. 399-404.

- 94.Gad-Elkareem, M. A. M. Reactions with 3,6-Diaminothieno[2,3-b]-pyridines: Synthesis and Characterization of Several New Fused Pyridine Heterocycles / M. A. M. Gad-Elkareem, M. A. A. Elneairy, A. M. Taha // Heteroatom Chemistry. – 2007. – Vol. 18. – №4. – P. 405-413.
- 95.Meibom, D. Neladenoson Bialanate Hydrochloride: A Prodrug of a Partial Adenosine A1 Receptor Agonist for the Chronic Treatment of Heart Diseases / D. Meibom, B. Albrecht-Kupper, N. Diedrichs, W. Hubsch, R. Kast, T. Krumer, U. Krenz, H.-G. Lerchen, J. Mittendorf, P. G. Nell, F. Sussmeier, A. Vakalopoulos, K. Zimmermann // ChemMedChem. – 2017. – Vol. 12. – №1. – P. 1-11.
- 96.Ibrahim, D. A. Design, synthesis and biological study of novel pyrido[2,3-d]pyrimidine as anti-proliferative CDK2 inhibitors / D. A. Ibrahim, N. S. M. Ismail // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 46. №12. P. 5825-5832.
- 97.Дяченко, В. Д. Цианотиоацетамид полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями / В. Д. Дяченко, И. В. Дяченко, В. Г. Ненайденко // Успехи химии. – 2018. – Т. 87. – Вып. 1. – С. 1-27.
- 98.Atkinson, J. D. Syntheses of Some Highly Substituted Pyridines, 2,7-Naphthyridines and 1H-Pyrimido[4,5,6-i,j][2,7]naphthyridines / J. D. Atkinson, M. C. Johnson // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1968. – P. 1252-1258.
- 99.Little Jr., E. L. Cyanocarbon Chemistry. X.1 Pyridines from Tetracyanopropenes / E. L. Little Jr., W. J. Middleton, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt, G. N. Sausen // Journal of the American Chemical Society. 1958. Vol. 80. №11. P. 2832-2838.
- 100. Карпов, С. В. Взаимодействие 2-ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропенидов натрия с галогеноводородами: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03: защищена 26.04.2012 / Карпов Сергей Владимирович – Казань, 2012 – 135 с.
- 101. Cottis, S. G. Reactions of Ethoxymethylenemalononitrile with Thioureas / S. G. Cottis., H. Tieckelmann // The Journal of Organic Chemistry. 1961. Vol. 26. №1. P. 79-82.

- 102. Хиль, А. М. Алкилсульфанилпроизводные пирролидина на основе солей 1,1,2,3,3-пентацианопропенид-аниона / А. М. Хиль, В. А. Каминский, А. В. Герасименко // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 5. – С. 695-698.
- 103. Patent US 20050182105 A1. Method of using 3-cyano-4-arylpyridine derivatives as modulators of androgen receptor function / A. A. Nirschl, L. G. Hamann; Bristol-Myers Squibb company. – published: 18.08.2005. – 25 p.
- 104. Patent WO 2013144191 A1. Substituted 2-amino-3-cyanopyridines as inhibitors of sodium-calcium exchange and use thereof for cardiovascular diseases / H. Schirok, G. Redlich, Y. Cancho Grande, K. Leineweber, E. Bender, H. Tinel, K. Munter, P. Kolkhof, H. Himmel, A. Straub; Bayer Intellectual Property GMBH. published: 03.10.2013. 178 p.
- 105. Beukers, M. W. New, Non-Adenosine, High-Potency Agonists for the Human Adenosine A2B Receptor with an Improved Selectivity Profile Compared to the Reference Agonist N-Ethylcarboxamidoadenosine / M. W. Beukers, L. C. W. Chang, J. K. von Frijtag Drabbe Kunzel, T. Mulder-Krieger, R. F. Spanjersberg, J. Brussee, A. P. IJzerman // Journal of Medicinal Chemistry. – 2004. – Vol. 47. – №15. – P. 3707-3709.
- 106. Patent WO 2005058315 A1. Novel heterocyclic compounds as IKK2 inhibitors with anti-HBV activity / H. Chen, W. Zhang, R. Tam, A. K. Raney; Ribapharm, Inc. published: 30.06.2005. 45 p.
- 107. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско. Химия тиенопиридинов и родственных систем. М.: Наука, 2006. 407 с.
- 108. Бардасов, И. Н. Синтез и реакционная способность 2,2,3,3тетрацианоциклопропилкетонов: дис. ... канд. хим. наук.: 02.00.03: защищена 14.10.2009 / Бардасов Иван Николаевич – Казань, 2009 – 163 с.
- 109. Karpov, S. V. The synthesis and ring opening of 3-aroyl(heteroaroyl)-1,2dicyanocyclopropane-1,2-dicarboxylates / S. V. Karpov, Ya. S. Kayukov, A. A. Grigor'ev, V. A. Tafeenko // Tetrahedron Letters. – 2015. – Vol. 56. – №13. – P. 1732–1734.

- 110. Karpov, S. V. Synthesis of novel polycyano-containing organic ligands via double carbanion cleavage of 1',3'-dioxo-1',3'-dihydrospiro[cyclopropane1,2'-indene] derivatives / S. V. Karpov, Ya. S. Kayukov, A. A. Grigor'ev, O. E. Nasakin, O. V. Kaukova, V. A. Tafeenko // Organic & Biomolecular Chemistry. 2016. Vol. 14. P. 3758-3764.
- 111. Бардасов, И. Н. Карбанионное расщепление в 3-бензоилциклопропан-1,1,2,2тетракарбонитриле под действием алкоголятов / И. Н. Бардасов, О. В. Каюкова, Я. С. Каюков, О. В. Ершов, О. Е. Насакин, М. Ю. Беликов // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43. – Вып. 10. – С. 1568-1569.
- 112. Бардасов, И. Н. Синтез 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов и взаимодействие их с О-нуклеофилами / И. Н. Бардасов, О. В. Каюкова, Я. С. Каюков, О. В. Ершов, О. Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – Вып. 9. – С. 1340-1351.
- 113. Каюков, Я. С. Взаимодействие тетрацианоциклопропилкетонов с аммиаком и первичными аминами / Я. С. Каюков, С. В. Карпов, И. Н. Бардасов, О. В. Ершов, М. Ю. Беликов, О. Е. Насакин, О. В. Каюкова // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 4. – С. 493–495.
- 114. Karpov, S. V. Synthesis and X□ray Characterization of Alkali Metal 2□Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides / S. V. Karpov, A. A. Grigor'ev, Ya. S. Kayukov, I. V. Karpova, O.E. Nasakin, V. A. Tafeenko // The Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol. 81. – № 15. – P. 6402–6408.
- 115. Grigor'ev, A. A. Synthesis of novel 4-acyl-2-amino-6-sulfanylpyridine-3,5-dicarbonitriles / A. A. Grigor'ev, S. V. Karpov, Ya. S. Kayukov, M. Yu. Belikov, O. E. Nasakin // Tetrahedron Letters. 2015. Vol. 56. № 45. P. 6279–6281.
- 116. Grigor'ev, A. A. A new route to highly substituted thieno[2,3-b]pyridines via cascade heterocyclization of 2-acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenide salts / A. A. Grigor'ev, S. V. Karpov, Ya. S. Kayukov, O. E. Nasakin, Iu. A. Gracheva, V. A. Tafeenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2017. Vol. 53. № 2. P. 230–235.
- 117. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 118. Grigor'ev, A. A. Cascade Regioselective Heterocyclization of 2-Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides: Synthesis of Pyrrolo[3,4-c]pyridine and Pyrrolo[3,4-d]thieno[2,3-b]pyridine Derivatives / A. A. Grigor'ev, S. V. Karpov, Ya. S. Kayukov, Iu. A. Gracheva, V. A. Tafeenko // Synlett. 2017. Vol. 28. № 13. P. 1592–1595.
- 119. Карпов, С. В. 2-Ацил(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропениды II. Синтез 2-(5-амино-4-циано-2-арил-2-(алкилтио)фуран-3(2Н)-илиден)малононитрилов взаимодействием с тиолами / С. В. Карпов, Я. С. Каюков, О. В. Каюкова, И. Н. Бардасов, О. В. Ершов, О. Е. Насакин // Журнал органической химии. 2011. Т. 47. №8. С. 1144-1146.
- 120. Григорьев, А. А. *Опе-роt* синтез производных 2алкилсульфанилдигидрофурана из тетрацианоциклопропилкетонов / А. А. Григорьев, С. В. Карпов, А. Н. Васильев, О. Е. Насакин, Ю. А. Грачева, О. В. Каюкова, Я. С. Каюков // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 5. – С. 790–792.

- 121. Григорьев, А. А. Взаимодействие 2-(2,2-диметилпропаноил)-1,1,3,3тетрацианопропенида калия с 2-сульфанилэтанолом / А. А. Григорьев, С. В. Карпов, О. Е. Насакин, В. А. Тафеенко, О. В. Каюкова, Я. С. Каюков // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 3. – С. 496–498.
- 122. Grigor'ev, A. A. Intermolecular Reductive Heterocyclization of Potassium 2-Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides / A. A. Grigor'ev, S. V. Karpov, Ya. S. Kayukov, O. E. Nasakin, V. A. Tafeenko // Synlett. – 2015. – Vol. 26. – № 16. – P. 2313–2317.
- 123. Kayukov, Ya. S. 2-Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides (ATCN): structure characterization and luminescence properties of ammonia and alkali metal ATCN salts / Ya. S. Kayukov, S. V. Karpov, A. A. Grigor'ev, O. E. Nasakin, V. A. Tafeenko, K. A. Lyssenko, A. V. Shapovalov and E. A. Varaksina // Dalton Transactions. 2017. Vol. 46. № 12. P. 16925–16938.
- 124. Kuo, S.-C. Comparison of microbiological and clinical characteristics based on SCCmec typing in patients with community-onset meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteraemia / S.-C. Kuo, M.-C. Chiang, W.-S. Lee, L.-Y. Chen, H.-S. Wu, K.-W. Yu, C.-P. Fung, F.-D. Wang // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2012. – Vol. 39. – №1. – P. 22–26.
- 125. Grigor'ev, A. A. Synthesis, antibacterial and antitumor activity of methylpyridinium salts of pyridoxine functionalized 2-amino-6-sulfanylpyridine-3,5-dicarbonitriles / A. A. Grigor'ev, N. V. Shtyrlin, R. R. Gabbasova, M. I. Zeldi, D. Yu. Grishaev, O.I. Gnezdilov, K. V. Balakin, O. E. Nasakin, Yu. G. Shtyrlin / Synthesis, antibacterial and antitumor activity of methylpyridinium salts of pyridoxine functionalized 2-amino-6-sulfanylpyridine-3,5-dicarbonitriles // Synthesis, antibacterial and antitumor activity of methylpyridinium salts of pyridoxine functionalized 2-amino-6-sulfanylpyridine-3,5-dicarbonitriles // Synthetic Communications. 2018. Vol. 48. №17. P. 2288–2304.
- 126. Гуревич П. А. Ацетилирование 2-(3-амино-1,4-диазаспиро[4.5]дек-3-ен-2илиден)малононитрила и определение антимикробной активности полученных соединений по отношению к S. AUREUS / П. А. Гуревич, А.В. Еремкин, С. В. Карпов, Е. А. Соленова, С. И. Павлова, Г. В. Андреева // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Том. 16. – № 20. – С. 141–143.

- 127. Stoe & Cie, X-AREA, version 1.30; Stoe & Cie GmbH: Darmstadt, Germany. 2005.
- 128. Sheldrick, G.M. Foundations of Crystallography / G. M. Sheldrick // Acta Crystallographica. 2008. Vol. A64. №1. P. 112–122.
- 129. Brandenburg, K. DIAMOND, Release 2.1d; Crystal Impact GbR: Bonn, Germany. - 2000.