

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРО- И ТИЕНОПИРИДИНА

© 2019 г. В. В. Дабаева*, М. Р. Багдасарян, Е. Г. Пароникян,
Р. А. Тамазян, А. Г. Айвазян, Ш. Ш. Дашян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армении, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Поступило в Редакцию 31 мая 2019 г.
После доработки 31 мая 2019 г.
Принято к печати 7 июня 2019 г.

Разработан метод синтеза новых производных пирано[4,3-*b*]тиено(фуру)пиридина – 8,8-диметил-11-(фуру-2-ил)-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено(фуру)[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов из 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она. Этил-{7,7-диметил-4-(фуру-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил}окси}ацетат претерпевает циклизацию при нагревании в присутствии алкоголята натрия с образованием этил-3-амино-7,7-диметил-4-(фуру-2-ил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[3,4-*e*]-фуру[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата.

Ключевые слова: тиофен, фуран, производные пирано[4,3-*b*]пиридина, производные тиено[3,2-*d*]пиримидина, реакция Ниментовского

DOI: 10.1134/S0044460X19120060

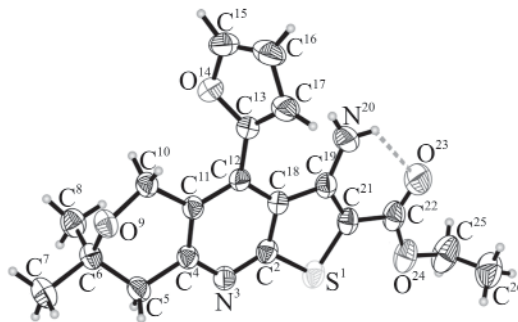
Актуальность исследований в области синтеза производных пирано[4,3-*b*]пиридина обусловлена широким спектром их биологической активности [1–6]. При изучении биологических свойств этих соединений выявлен ряд структур с нейротропной активностью [7], дальнейшее их исследование представляется весьма перспективным.

Взаимодействие 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она **1** с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты и фурфуролом в присутствии ацетата аммония приводит к 7,7-диметил-2-оксо-4-(фуру-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилу **2** (схема 1). При кипячении последнего в хлорокиси фосфора в течение 6 ч получено 2-хлорпроизводное **3**, которое в реакции с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты превращается в этиловый эфир 3-амино-7,7-диметил-4-(фуран-2-ил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоновой кислоты **4** (схема 1).

Строение соединения **4** подтверждено с использованием ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроско-

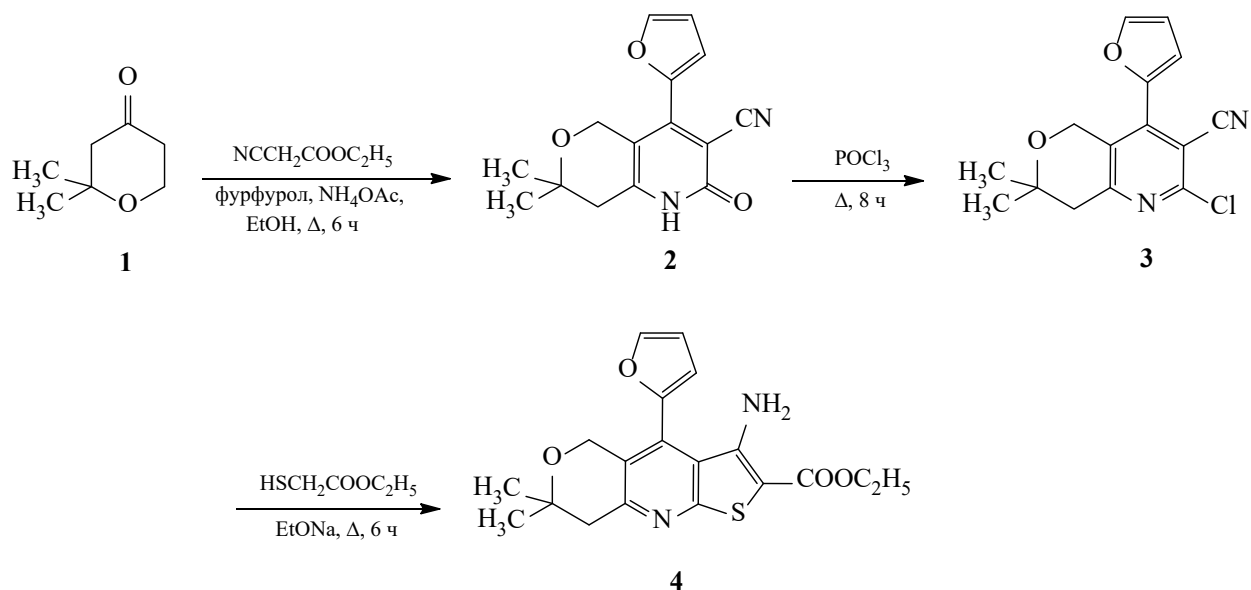
пии, а также рентгеноструктурного анализа (см. рисунок). Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице.

Фурановое, тиофеновое и пиридиновое кольца имеют плоскую конформацию, отклонения атомов от усредненных плоскостей не превышают 0.0034(4), 0.0151(4) и 0.0160(4) Å соответственно.



Общий вид молекулы этилового эфира 3-амино-7,7-диметил-4-(фуру-2-ил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоновой кислоты **4** (CCDC 1917565). Внутримолекулярная водородная связь показана пунктиром.

Схема 1.



Дигидропирановое кольцо имеет конформацию *полукресло*, атомы C⁴, C⁵, C¹⁰ и C¹¹ расположены в плоскости *полукресла* [максимальное отклонение 0.0086(4) Å], а атомы O⁹ и C⁶ отклонены от плоскости соответственно на 0.2928(4) и –0.4490(4) Å. В молекуле соединения 4 образуется внутримолекулярная водородная связь между атомами водо-

рода при N²⁰ и кислородом O²³, длина донорно-акцепторной связи 2.802(3) Å. В трехмерной упаковке межмолекулярные взаимодействия в основном обусловлены ван-дер-ваальсовыми силами.

Кетонитрил 2 в реакции с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии сухого

Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные по уточнению структуры соединения 4

Параметр	Значение	Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.388
M	372.43	$\mu(\text{MoK}_\alpha)$, мм ^{–1}	0.209
Сингония	Триклинная	$T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$	0.62276/0.77310
Пространственная группа	$P-1$	$F(000)$	392
a , Å	8.3772(17)	Размер кристалла, мм	0.36×0.32×0.20
b , Å	9.6082(19)	Температура, К	293
c , Å	11.985(2)	Излучение, Å	0.71073
α , град	80.21(3)	$\theta_{\text{min}}/\theta_{\text{max}}$, град	1.8/30.0
β , град	74.85(3)	Область сканирования	$0 \leq h \leq 11$, $-12 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 16$
γ , град	74.19(3)	Число измеренных отражений	5505
V , Å ³	890.8(3)	Число наблюдаемых отражений с $[I > 2.0\sigma(I)]$	4054
Z	2		

Схема 2.

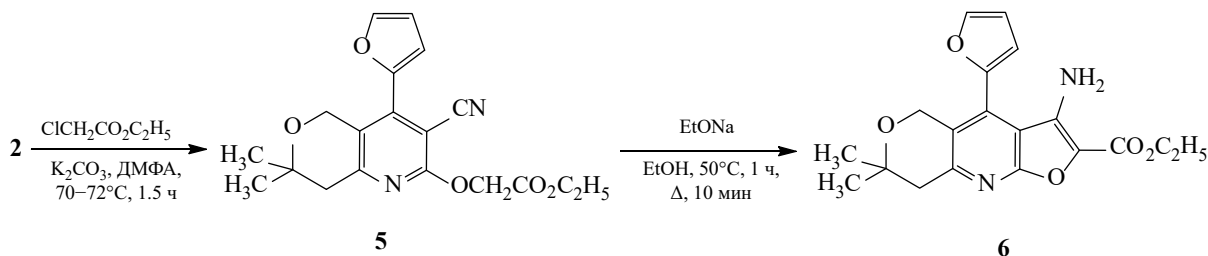
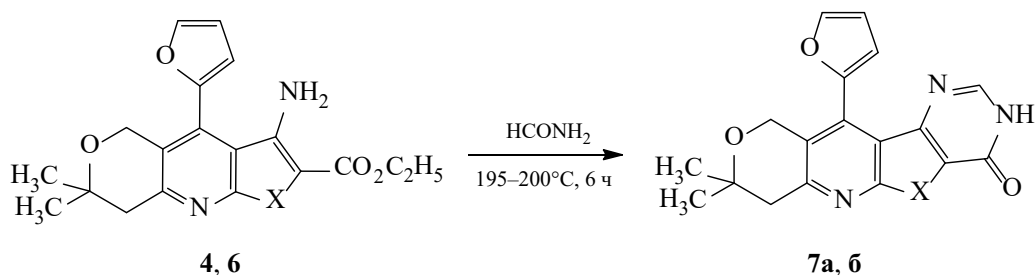


Схема 3.



X = S (4, 7a), O (6, 7b).

K_2CO_3 при 70–72°C в диметилформамиде превращается в этил-{[7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил]-окси}ацетат **5**. Соединение **5** при действии алкоголята натрия при 50°C и затем при кипячении в течение 10 мин циклизуется в фуоропроизводное **6** (схема 2).

Циклизация аминоэфиров **4**, **6** при нагревании в формамиде (реакция Ниментовского) протекает с образованием пиридинового кольца в соединениях **7a**, **6** (схема 3).

Таким образом, нами разработан метод синтеза производных пирано[4,3-*b*]пиридинов с фурановым кольцом в положении 4. При нагревании в формамиде (реакция Ниментовского) производные фуоро- и тиенопиридин-2-карбоновых кислот циклизуются в тиено- и фуоро[3,2-*d*]пиридин-4(3H)-оны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на приборе Mercury Vx в растворе $DMCO-d_6$ с рабочими частотами 300 и 75.462 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ

проводили на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000. Количество хлора в соединении **3** определяли классическим методом Прегля. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voëtius.

Дифракционные измерения проводили при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, MoK_α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры триклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 25 рефлексам с $11.98 < \theta < 13.77^\circ$. Учет поглощения проведен полуэмпирическим методом [9]. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье и уточнены независимо. Координаты атомов водорода метильных групп определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели *наездника* со следующими условиями: длина связей C–H 0.96 Å, $U_{iso}(H) - 1.5U_{eq}(C)$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [10].

7,7-Диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (2). Смесь 2,2-диметилтетрагидропи-

ран-4-она **1** (1.3 г, 0.01 моль) [8], фурфурола (1.0 г, 0.01 моль), этилового эфира цианоуксусной кислоты (1.1 г, 0.01 моль), ацетата аммония (6.2 г, 0.08 моль) в 30 мл абсолютного этанола кипятили при перемешивании 6 ч. После охлаждения кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.3 г (49%), т. пл. 289–290°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3150, 3050 (N–H, C–H), 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 с (6H, 2CH_3), 2.54 уш. с (2H, CH_2), 4.55 уш. с (2H, OCH_2), 6.68 д. д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, $J = 3.6$, 1.7 Гц), 7.24 уш. д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, $J = 3.6$ Гц), 7.80 д. д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, $J = 1.7$, 0.6 Гц), 12.46 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.8, 37.3, 59.5, 68.8, 103.6, 108.0, 111.8, 115.6, 115.8, 143.7, 144.8, 146.1, 146.4, 159.9. Найдено, %: C 66.59; H 5.31; N 10.32. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.66; H 5.22; N 10.36.

7,7-Диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (3). Смесь соединения **2** (2.7 г, 0.01 моль) и 35 мл хлорокиси фосфора нагревали на кипящей водяной бане 8 ч. Избыток хлорокиси фосфора отгоняли в вакууме, остаток подщелачивали водным раствором гидроксида натрия при охлаждении ледяной водой. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.2 г (75%), т. пл. 145–146°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620, 1580 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 2.89 уш. с (2H, CH_2), 4.82 уш. с (2H, OCH_2), 6.73 д. д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, $J = 3.6$, 1.8 Гц), 7.28 д. д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, $J = 3.6$, 0.6 Гц), 7.88 д. д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, $J = 1.8$, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.8, 42.8, 60.2, 70.0, 103.6, 112.0, 114.3, 116.2, 125.6, 138.6, 145.1, 145.3, 150.8, 158.4. Найдено, %: C 62.35; H 4.63; N 9.66; Cl 12.19. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.40; H 4.54; N 9.70; Cl 12.28.

Этил-3-амино-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (4). К этилату натрия, полученному при растворении металлического натрия (0.2 г, 0.01 моль) в 25 мл абсолютного этанола, при перемешивании прибавляли по каплям 1.2 мл этилового эфира тиогликолевой кислоты и соединения **3** (2.9 г, 0.01 моль). Реакционную смесь кипятили при перемешивании 6 ч. Растворитель отгоняли, к

остатку добавляли воду. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.6 г (69%), т. пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410, 3280, 3180 (N–H, C–H), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1580, 1540 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 с (6H, CH_3), 1.38 т (3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 2.94 с (2H, CH_2), 4.30 к (2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 4.59 с (2H, OCH_2), 5.86 уш. с (2H, NH_2), 6.70 д. д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, $J = 3.3$, 1.8 Гц), 6.75 д. д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, $J = 3.3$, 0.8 Гц), 7.83 д. д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, $J = 1.8$, 0.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.0, 26.1, 43.0, 59.4, 60.0, 70.4, 95.9, 111.1, 112.1, 120.3, 125.0, 130.2, 143.9, 144.5, 146.8, 154.9, 159.0, 164.2. Найдено, %: C 61.35; H 5.49; N 6.99; S 8.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 61.27; H 5.41; N 7.52; S 8.61.

Этил-{[7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил]-окси}ацетат (5). Смесь кетонитрила **2** (2.7 г, 0.01 моль), этилового эфира хлоруксусной кислоты (1.2 г, 0.01 моль) и K_2CO_3 (1.5 г, 0.01 моль) в 15 мл безводного диметилформамида нагревали 1.5 ч при 70–72°C. После охлаждения смесь выливали при перемешивании на размельченный лед. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали 0.2 н. раствором гидроксида калия, затем водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.1 г (58%), т. пл. 84–85°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1620, 1580 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 с (6H, CH_3), 1.40 т (3H, CH_3 , $J = 7.0$ Гц), 2.85 с (2H, C^8H_2), 4.21 к (2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 4.76 с (2H, OCH_2CO), 4.97 уш. с (2H, OC^5H_2), 6.75 д. д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, $J = 3.5$, 1.7 Гц), 7.22 д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, $J = 3.5$ Гц), 7.81 д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, $J = 1.7$ Гц). Найдено, %: C 64.20; H 5.69; N 7.92. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.04; H 5.66; N 7.86.

Этил-3-амино-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-*e*]фуоро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (6). К алкоголяту натрия, полученному при растворении металлического натрия (0.3 г, 0.012 моль) в 45 мл абсолютного этанола, добавляли соединение **5** (3.6 г, 0.01 моль). Реакционную смесь нагревали 1 ч при 50°C, затем кипятили 10 мин. После охлаждения к смеси добавляли холодную воду. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром

и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.6 г (72%), т. пл. 175–176°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 3280, 3180 (N–H, C–H), 1680 (C=O), 1580, 1540 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 1.41 т (3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 2.91 с (2H, CH_2), 4.35 к (2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 4.76 с (2H, OCH_2), 5.42 уш. с (2H, NH_2), 6.72 д. д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, $J = 3.4$, 1.8 Гц), 6.85 д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, $J = 3.4$ Гц), 7.88 д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, $J = 1.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.1, 21.1, 43.2, 59.2, 60.6, 70.2, 108.2, 111.8, 113.8, 121.9, 122.6, 129.6, 137.7, 144.1, 145.6, 153.7, 158.4, 160.4. Найдено, %: C 64.25; H 5.59; N 7.93. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.04; H 5.66; N 7.86.

8,8-Диметил-11-(фур-2-ил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (7a). Смесь соединения 4 (3.7 г, 0.01 моль) в 30 мл формамида нагревали 6 ч при 195–200°C. После охлаждения кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.3 г (65%), т. пл. 301–302°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (N–H), 1680 (C=O), 1580, 1540 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 с (6H, 2CH_3), 3.04 с (2H, CH_2), 4.73 с (2H, OCH_2), 6.63 д. д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, $J = 3.4$, 1.8 Гц), 6.76 д. д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, $J = 3.4$, 0.7 Гц), 7.73 д. д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, $J = 1.8$, 0.7 Гц), 8.01 с (1H, NCH), 12.70 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.1, 43.1, 60.3, 70.4, 110.7, 113.0, 122.8, 123.5, 125.7, 132.2, 143.1, 144.8, 145.6, 150.9, 155.4, 157.1, 160.4. Найдено, %: C 61.21; H 4.35; N 11.79; S 9.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.18; H 4.28; N 11.89; S 9.07.

8,8-Диметил-11-(фур-2-ил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (7б) получали аналогично из соединения 6 (3.6 г, 0.01 моль) и 30 мл формамида. Выход 2.1 г (64%), т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (N–H), 1680 (C=O), 1580, 1540 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 с (6H, CH_3), 2.99 с (2H, CH_2), 4.98 с (2H, OCH_2), 6.80 д. д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, $J = 3.4$, 1.7 Гц), 7.84 д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, $J = 3.4$ Гц), 8.01 д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, $J = 1.7$ Гц), 7.23 с (1H, NCH), 13.01 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 63.99; H 4.45;

N 12.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.09; H 4.48; N 12.46.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahmad S. // J. Nat. Prod. 1984. Vol. 47. P. 391. doi 10.1021/np50032a035
2. Yamada N., Kadowaki S., Takahashi K., Umeza K. // Biochem. Pharmacol. 1992. Vol. 44. P. 1211. doi 10.1016/0006-2952(92)90387-X
3. Kolokythas G., Pouli N., Marakos P., Pratsinis H., Kletsas D. // Eur. J. Med. Chem. 2006. Vol. 41. P. 71. doi 10.1016/j.ejmech.2005.10.011
4. Srivastava S.K., Tripathi R.P., Ramachandran R. // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. P. 30273. doi 10.1074/jbc.M502155200
5. Ukawa K., Ishiguro T., Kuriki H., Nohara A. // Chem. Pharm. Bull. 1985. Vol. 33. P. 4432. doi 10.1248/cpb.33.4432
6. Souza B.C., Oliveira T.B., Aquino T.M., De Lima M.C., Pitta I.R., Galidino S.L., Lima E.O., Gonclaves T.S., Militao G.C., Scotti L., Scotti M.T., Mendonca F.J., Jr. // Acta Pharm. 2012. Vol. 62. N 2. P. 221. doi 10.2478/v10007-012-0017-y
7. Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Дашиян Ш.Ш., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 10. С. 28; Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 52. N 10. P. 844. doi 10.1007/s11094-019-1912-z
8. Синтезы гетероциклических соединений / Под ред. А.Л. Мнджояна. Ереван: Изд. АН Армянской ССР, 1969. Вып. 8. С. 30.
9. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // Acta Crystallogr. (A). 1968. Vol. 24. P. 351. doi 10.1107/S0567739468000707
10. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of New Fused Furo- and Thienopyridines

V. V. Dabaeva*, M. R. Baghdasaryan, E. G. Paronikyan,
R. A. Tamazyan, A. G. Ayvazyan, and Sh. Sh. Dashyan

*Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Science
of the Republic of Armenia, pr. Azatutyun 26, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: valya.dabayeva@mail.ru*

Received May 31, 2019; revised May 31, 2019; accepted June 7, 2019

A method was developed for the synthesis of new fused derivatives of pyrano[4,3-*b*]thieno(furo)pyridine, namely 8,8-dimethyl-11-(2-furyl)-7,10-dihydro-8*H*-pyrano[3'',4'':5',6']pyrido[3',2':4,5]thieno(furo)[3,2-*d*]-pyrimidine-4(3*H*)-ones, from 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-one. Optimal conditions for carrying out the cyclization reaction of ethyl {7,7-dimethyl-4-(2-furyl-3-cyano-7,8-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyridin-2-yl)oxy}-acetate into the corresponding amino ester were determined.

Keywords: thiophene, furan, fused pyrano[4,3-*b*]pyridines, Niementowski reaction, thieno[3,2-*d*]pyrimidines