

УДК 547.818

СИНТЕЗ 2-АРИЛ-5-ОКСО-5*H*-ТИОПИРАНО[4,3-*b*]- ПИРИДИН-7-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ – ПЕРВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

© 2020 г. Т. И. Чабан^{а,*}, В. С. Матийчук^б

^а Львовский национальный медицинский университет имени Д. Галицкого, ул. Пекарская 69, Львов, 79010 Украина

^б Львовский национальный университет имени И. Франко, Львов, 79005 Украина

*e-mail: chabantaras@ukr.net

Поступило в Редакцию 3 апреля 2020 г.

После доработки 3 апреля 2020 г.

Принято к печати 12 апреля 2020 г.

Взаимодействием этил-6-арил-2-формилникотиноатов с роданином получена с высокими выходами серия этил-2-[(*Z*)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-6-арилникотиноатов, которые при действии щелочи рециклизируются с образованием 2-арил-5-оксо-5*H*-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбонновых кислот – первых представителей новой гетероциклической системы.

Ключевые слова: тиопирано[4,3-*b*]пиридин-5-он, пиридин, тиопиран, роданин

DOI: 10.31857/S0044460X2008020X

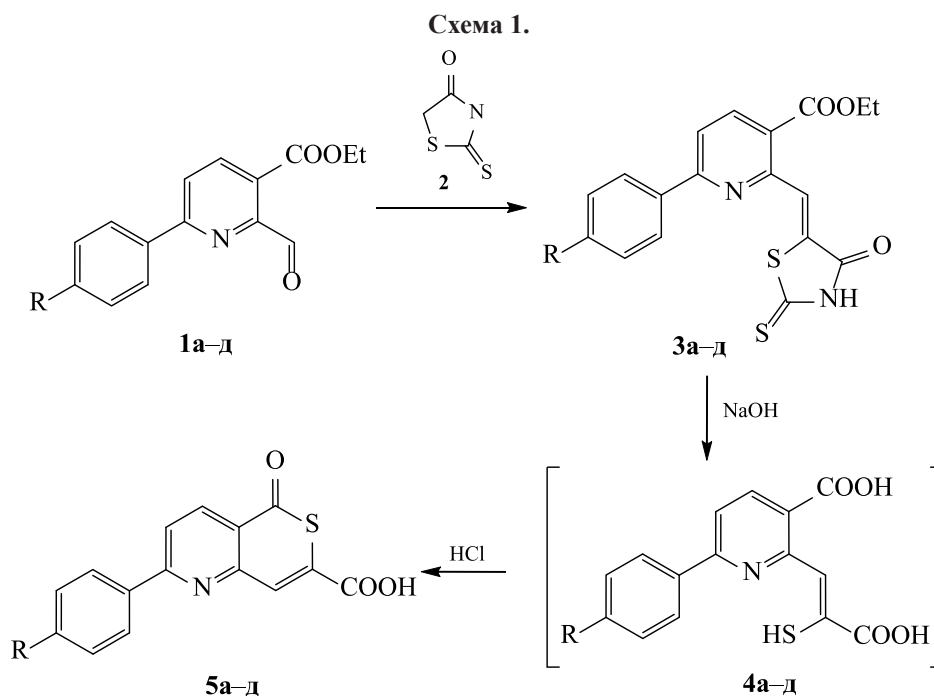
Изокумарины являются важным классом органических соединений. Они широко распространены в природе и проявляют широкий спектр биологической активности [1–3]. В то же время изотиокумарины изучены мало, количество методов их получения ограничено, а биологическая активность исследована эпизодически. Удобным методом построения изотиокумаринового цикла является взаимодействие *орто*-формилбензойных кислот с роданином (2-тиоксотиазолидин-4-оном) с последующей рециклизацией образовавшегося 5-арилиденроданина в основной среде [4, 5]. Этот подход также успешно был применен и к синтезу тиопирано[4,3-*c*]хинолинов [6].

В данной работе, которая является продолжением наших исследований по изучению реакций аннелирования пиранового [7] и тиопиранового циклов [8–11], мы сообщаем о синтезе производных тиопирано[4,3-*b*]пиридин-5-онов **5а–д** – первых представителей новой гетероциклической системы. Исходными веществами для получения

целевых соединений служили этил-6-арил-2-формилникотиноаты **1а–д**, которые синтезировали по методу [12]. Взаимодействием соединений **1а–д** с роданином **2** в кипящей уксусной кислоте в присутствии триэтиламина с высокими выходами получены этил-2-[(*Z*)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-6-арилникотиноаты **3а–д** (схема 1). При действии на них водного раствора щелочи происходит расщепление роданинового цикла с образованием меркаптокислот **4а–д**, которые при подкислении циклизуются в целевые 2-арил-5-оксо-5*H*-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбонновые кислоты **5а–д**.

Полученные соединения – высокоплавкие вещества, растворимые при нагревании в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, нерастворимы в неполярных растворителях и воде. Строение полученных производных **3а–д** и **5а–д** доказано с помощью спектроскопии ЯМР ¹H.

Таким образом, разработан простой метод синтеза 2-арил-5-оксо-5*H*-тиопирано[4,3-*b*]пири-



R = H (**a**), CH₃ (**б**), Cl (**в**), Br (**г**), CH₃O (**д**).

дин-7-карбоновых кислот как первых представителей новой гетероциклической системы.

Общая методика получения этил-2-[(Z)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-6-арилникотиноатов 3a–д. Смесь 2.0 ммоль этил-6-арил-2-формилникотиноата **1a–д** и 2.0 ммоль роданина **2** растворяли при нагревании в 10 мл уксусной кислоты, затем прибавляли 3 капли триэтиламина и кипятили в течение 3 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМФА.

Этил-2-[(Z)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-6-фенилникотиноат (3a). Выход 83%, т. пл. 238°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.44 т (3H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.2 Гц), 4.50 к (2H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.2 Гц), 7.50–7.57 м (3H, C₆H₅), 7.99 д (1H, 5-H, J = 8.1 Гц), 8.03 с (1H, CH=), 8.08–8.13 м (2H, C₆H₅), 8.15 д (1H, 4-H, J = 8.1 Гц), 13.86 с (1H, NH). Найдено, %: C 58.47; H 3.74; N 7.63. C₁₈H₁₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 58.36; H 3.81; N 7.56.

Этил-6-(4-метилфенил)-2-[(Z)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]никотиноат (3б). Выход 86%, т. пл. 244°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.44 т (3H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.0 Гц), 2.46 с (3H, CH₃), 4.50 к (2H, CO₂CH₂CH₃, J =

7.0 Гц), 7.32 д (2H, C₆H₄, J = 8.5 Гц), 7.96–8.03 м (3H, C₆H₄, 5-H, CH=), 8.07 д (1H, 4-H, J = 8.1 Гц), 13.83 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.44; H 4.05; N 7.35. C₁₉H₁₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 59.36; H 4.19; N 7.29.

Этил-2-[(Z)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-6-(4-хлорфенил)никотиноат (3в). Выход 89%, т. пл. 249°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: Выход 73%, т. пл. 284°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.43 т (3H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.0 Гц), 4.48 к (2H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.0 Гц), 7.89 д (2H, C₆H₄, J = 8.8 Гц), 7.95 д (1H, 5-H, J = 8.1 Гц), 8.06 д (2H, C₆H₄, J = 8.8 Гц), 8.10 с (1H, CH=), 8.17 д (1H, 4-H, J = 8.1 Гц), 13.88 с (1H, NH). Найдено, %: C 53.49; H 3.31; N 7.01. C₁₈H₁₃ClN₂O₃S₂. Вычислено, %: C 53.40; H 3.24; N 6.92.

Этил-6-(4-бромфенил)-2-[(Z)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]никотиноат (3г). Выход 87%, т. пл. 254°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.43 т (3H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.0 Гц), 4.48 к (2H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.0 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄, J = 8.8 Гц), 7.95 д (1H, 5-H, J = 8.1 Гц), 8.04 д (2H, C₆H₄, J = 8.8 Гц), 8.09 с (1H, CH=), 8.17 д (1H, 4-H, J = 8.1 Гц), 13.87 с (1H, NH). Найдено, %: C 48.01; H 2.98; N 6.14. C₁₈H₁₃BrN₂O₃S₂. Вычислено, %: C 48.11; H 2.92; N 6.23.

Этил-6-(4-метоксифенил)-2-[(*Z*)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]никотиноат (3д). Выход 73%, т. пл. 247°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 т (3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$ Гц), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.37 к (2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$ Гц), 7.08 д (2H, C_6H_4 , $J = 8.2$ Гц), 7.93–8.01 м (5H, 4-Н, 5-Н, C_6H_4 , $\text{CH}=\text{N}$), 13.75 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.06; Н 4.10; N 7.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 56.98; Н 4.03; N 6.99.

Общая методика получения 2-арил-5-оксо-5Н-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбоновых кислот 5а–д. Смесь 1.0 ммоль этил-2-[(*Z*)-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-6-арилникотиноата 3а–д, 5 мл тетрагидрофурана, 5 мл воды и 0.2 г (5 ммоль) NaOH кипятили на в течение 3 ч. После охлаждения, добавляли 10 мл 1 М. соляной кислоты. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМФА.

5-Оксо-2-фенил-5Н-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбоновая кислота (5а). Выход 72%, т. пл. > 270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.57–7.60 м (3H, C_6H_5), 7.96 д (1H, 3-Н, $J = 8.1$ Гц), 8.10–8.14 м (3H, C_6H_5 , 8-Н), 8.16 д (1H, 4-Н, $J = 8.1$ Гц). Найдено, %: С 63.65; Н 3.14; N 4.89. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.59; Н 3.20; N 4.94.

5-Оксо-2-*n*-толил-5Н-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбоновая кислота (5б). Выход 74%, т. пл. > 270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.45 с (3H, CH_3), 7.07 д (2H, C_6H_4 , $J = 8.2$ Гц), 7.92 д (1H, 3-Н, $J = 8.0$ Гц), 8.05–8.10 м (3H, C_6H_4 , 8-Н), 8.15 д (1H, 4-Н, $J = 8.0$ Гц). Найдено, %: С 64.74; Н 3.65; N 4.79. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.63; Н 3.73; N 4.71.

5-Оксо-2-(4-хлорфенил)-5Н-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбоновая кислота (5в). Выход 85%, т. пл. > 270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.75 д (2H, C_6H_4 , $J = 8.6$ Гц), 7.98 д (1H, 3-Н, $J = 8.3$ Гц), 8.14–8.17 м (3H, C_6H_4 , 8-Н), 8.21 д (1H, 4-Н, $J = 8.3$ Гц). Найдено, %: С 56.82; Н 2.48; N 4.49. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 56.70; Н 2.54; N 4.41.

2-(4-Бромфенил)-5-оксо-5Н-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбоновая кислота (5г). Выход 81%, т. пл. > 270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.75 д (2H, C_6H_4 , $J = 8.8$ Гц), 7.95 д (1H, 3-Н, $J = 8.2$ Гц), 8.13–8.17 м (3H, C_6H_4 , 8-Н), 8.20 д (1H, 4-Н, $J = 8.2$ Гц). Найдено, %: С 49.81; Н 2.17; N 3.94. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrNO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 49.74; Н 2.23; N 3.87.

2-(4-Метоксифенил)-5-оксо-5Н-тиопирано[4,3-*b*]пиридин-7-карбоновая кислота (5д). Выход 77%, т. пл. > 270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 7.07 д (2H, C_6H_4 , $J = 8.2$ Гц), 7.92 д (1H, 3-Н, $J = 8.0$ Гц), 8.07 д (2H, C_6H_4 , $J = 8.2$ Гц), 8.11 с (1H, 8-Н), 8.14 д (1H, 4-Н, $J = 8.0$ Гц). Найдено, %: С 61.45; Н 3.49; N 4.39. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 61.33; Н 3.54; N 4.47.

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в $\text{DMSO}-d_6$ регистрировали на спектрометре Varian Mercury VX-400, рабочая частота – 400 МГц.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borges F., Roleira F., Milhazes N., Santana L., Uriarte E. // Curr. Med. Chem. 2005. Vol. 12. P. 887. doi 10.2174/0929867053507315
2. Napolitano E. // Org. Prep. Proc. Int. 1997. Vol. 29. P. 631. doi 10.1080/00304949709355245
3. Hill R.A. // Forsch. Chem. Naturst. 1986. Vol. 49. P. 1.
4. Kaminsky D., Kryshchysyn A., Nektegayev I., Vasylenko O., Grellier P., Lesyk R. // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 75. P. 57. doi 10.1016/j.ejmech.2014.01.028
5. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. // ХГС. 2010. № 2. С. 173; Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2010. Vol. 46. P. 140. doi 10.1007/s10593-010-0484-3
6. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. // ХГС. 2008. № 1. С. 140; Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. P. 121. doi 10.1007/s10593-009-0238-2
7. Obushak M.D., Matiychuk V.S., Turytsya V.V. // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. N 45. P. 6112. doi 10.1016/j.tetlet.2009.08.024
8. Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Bryhas A., Matiychuk V., Gzella A., Lesyk R. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. N 3. P. 720. doi 10.1016/j.tet.2013.11.083
9. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S. // J. Heterocycl. Chem. 2010. Vol. 47. N 2. P. 415. doi 10.1002/jhet.321
10. Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matiychuk V., Gzella A., Lesyk R. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. N 50. P. 9501. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019
11. Bryhas A.O., Horak Y.I., Ostapiuk Y.V., Obushak M.D., Matiychuk V.S. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 18. P. 2324. doi 10.1016/j.tetlet.2011.02.081
12. Gräf E., Troschütz R. // Synthesis. 1999. N 7. P. 1216. doi 10.1055/s-1999-3532

Synthesis of 2-Aryl-5-oxo-5*H*-thiopyrano[4,3-*b*]pyridine-7-carboxylic Acids as the First Representatives of a New Heterocyclic System

T. I. Chaban^{a,*} and V. S. Matychuk^b

^a Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 79010 Ukraine

^b Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 79005 Ukraine

*e-mail: chabantaras@ukr.net

Received April 3, 2020; revised April 3, 2020; accepted April 12, 2020

A series of ethyl 2-[(*Z*)-(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-6-arylnicotinoates was obtained as a result of the reaction of 6-aryl-2-formylnicotinoates with rhodanine. Under alkaline conditions, they underwent recyclization to form 2-aryl-5-oxo-5*H*-thiopyrano[4,3-*b*]pyridine-7-carboxylic acids – the first representatives of new heterocyclic system.

Keywords: thiopyrano[4,3-*b*]pyridine-5-one, pyridine, thiopyran, rhodanine