

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ФУР-2-ИЛ)ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРИДИНОВ

© 2022 г. В. В. Дабаева^{а,*}, М. Р. Багдасарян^а, И. М. Бархударянц^а, Е. Г. Пароникян^а,
Г. А. Паносян^а, Ш. Ш. Дашян^а

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук
Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения

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

Поступило в редакцию 7 июня 2022 г.

После доработки 7 июня 2022 г.

Принято к печати 30 июня 2022 г.

Разработан метод синтеза новых конденсированных производных 4-(фур-2-ил)пирано[4,3-*b*]пиридина гидролизом 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила, взаимодействием его с гидратом гидразина и тиогликолевой кислотой. Направление электрофильного замещения в пиридиновом кольце 7,7-диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила зависит от структуры электрофила.

Ключевые слова: тиофен, фуран, пирано[4,3-*b*]пиридин, тиено[3,2-*d*]пиримидин, электрофильное замещение

DOI: 10.31857/S00444460X22090104, **EDN:** JOMVPW

Среди производных пиранопиридина [1–6] и тиено[3,2-*d*]пиримидина [7–9] выявлено большое количество представителей, обладающих ценными биологическими свойствами. Целесообразна дальнейшая разработка методов синтеза новых производных пирано[4,3-*b*]пиридина, конденсированных с тиофеновым и пиримидиновым кольцами.

Присутствие в пиридиновом кольце ранее полученного нами 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **1** [10] реакционноспособных функциональных групп позволило провести ряд превращений. Так, при кипячении соединения **1** в 5%-ном растворе гидроксида натрия нитрильная группа гидролизуетсся с образованием хлорамида **2** (схема 1), на что указывает отсутствие в ИК спектре полосы группы CN при 2240 см⁻¹ и появление полосы в области 1670 см⁻¹, соответствующей карбонильной группе амида. Взаимодействием соединения **1** с гидратом гидразина в этиловом спирте получен 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетра-

гидропирано[4,3-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3-амин **3** (схема 1), в спектре ЯМР ¹H которого присутствуют синглет при 5.40 и уширенный сигнал при 9.50 м. д., относящиеся к химическим сдвигам протонов групп NH₂ и NH пиразольного цикла соответственно.

Для синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с тетрагидропиранопиридином, разработано 2 метода. Сущность первого метода состоит в алкилировании бромуксусной кислотой атома серы 2-сульфанилпроизводного **4**, полученного, в свою очередь, из хлорнитрила **1** и тиомочевины. В присутствии этилата натрия продукт алкилирования **5** в соответствии с закономерностями реакции Торпа–Циглера легко циклизуется в аминокислоту **6** (схема 2).

Сущность второго метода заключается в гидролизе ранее полученного эфира аминокислоты **7** [10] 5%-ным водным раствором гидроксида натрия (схема 2).

Схема 1.

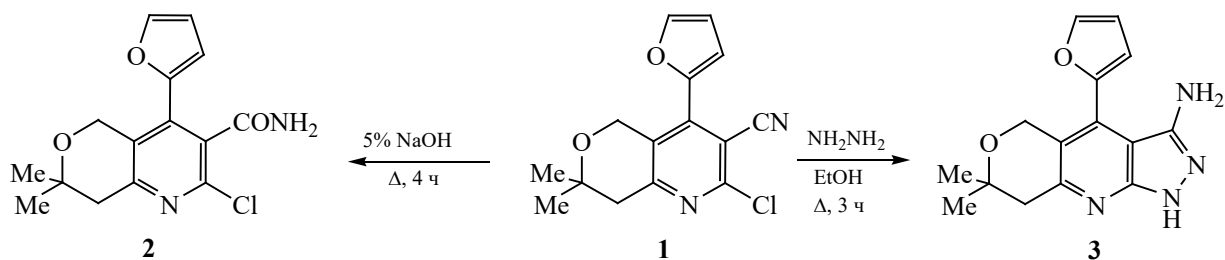
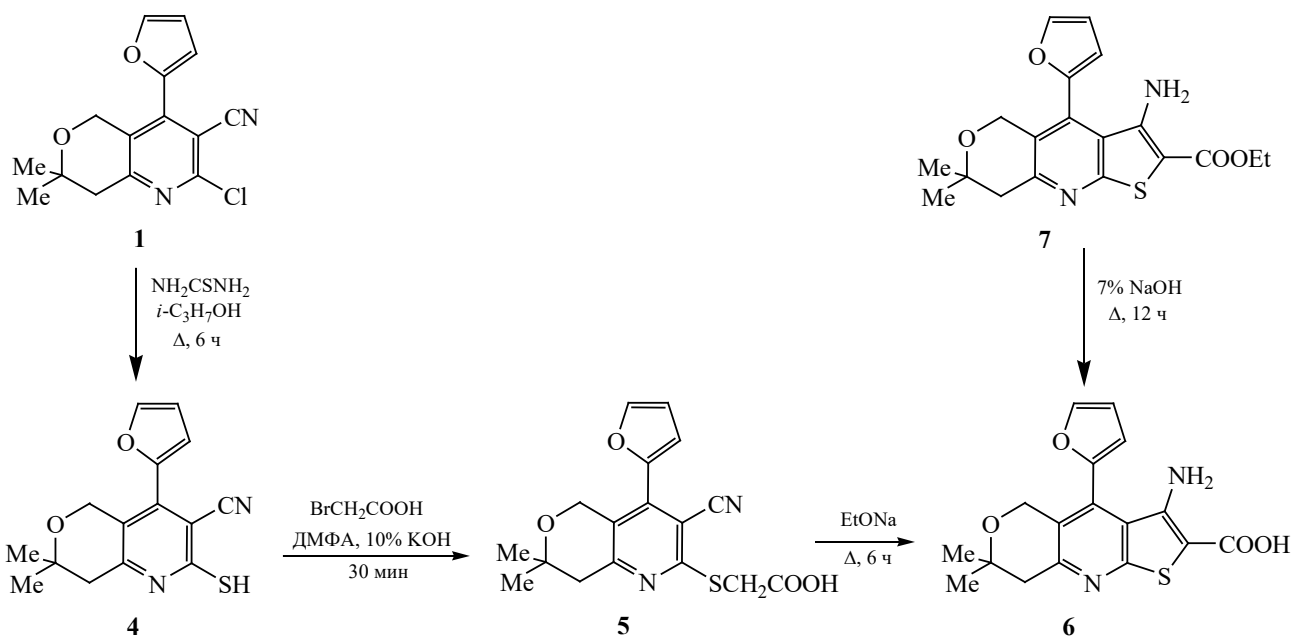


Схема 2.

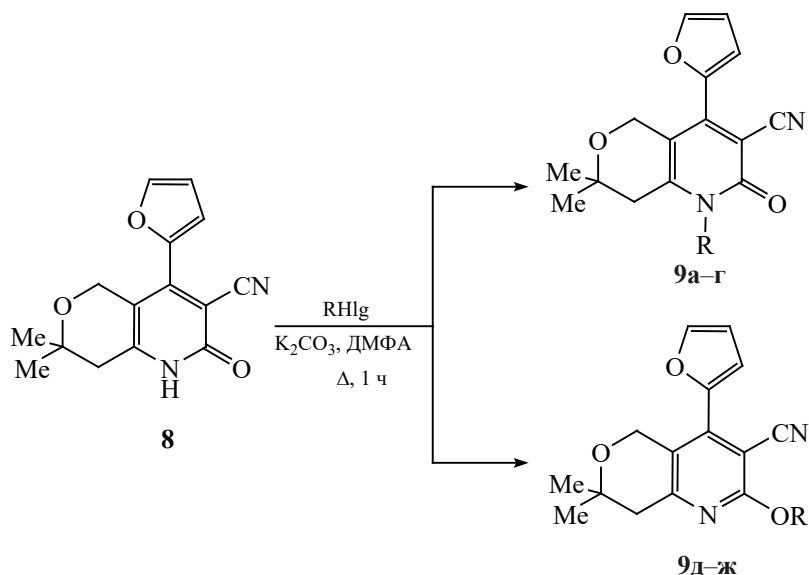


В продолжение исследований в этой области была проведена реакция электрофильного замещения в пиридиновом кольце 7,7-диметил-2-оксо-4-(фуран-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрила **8** [10]. Принимая во внимание присутствие в молекуле соединения **8** двух реакционных центров, естественно было предположить образование *N*- или *O*-производных. Направление реакции зависит от структуры галогенопроизводного. Если в последнем находится амидный фрагмент, то получаются *N*-производные **9a–г** (схема 3), о чем свидетельствует наличие сигналов групп NCH_2 в области 4.58–4.61 м. д. спектре

ЯМР ^1H и в области 45.5–46.4 м. д. в спектре ЯМР ^{13}C . В отсутствие амидной группировки реакция в тех же условиях идет с образованием *O*-производных **9д–ж**, в спектрах ЯМР которых присутствуют сигналы групп OCH_2 в области 5.76–5.79 (^1H) и 67.8 м. д. (^{13}C) (схема 3).

Таким образом, нами разработаны удобные методы синтеза 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. В результате электрофильного замещения в пиридиновом кольце 7,7-диметил-2-оксо-4-(фуран-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила в

Схема 3.



R = CH₂CONHCH₂C₆H₅ (**9a**), CH₂CONH(CH₂)₂C₆H₅ (**9б**), CH₂CONHC₆H₄-4-CH₃ (**9в**), CH₂CONHC₆H₅ (**9г**), CH₂COC₆H₄-4-Br (**9д**), CH₂COC₆H₄-4-Cl (**9е**), CH₂COC₆H₅ (**9ж**).

зависимости от структуры галогенопроизводного получают N- или O-производные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (США) с рабочими частотами 300 и 75.462 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C использовали метод DEPT. Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius (Германия). В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

7,7-Диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксамид (2). Смесь 2.9 г (0.01 моль) 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **1** и 30 мл 5%-ного раствора ги-

дроксида натрия кипятили 4 ч. После охлаждения раствор подкисляли уксусной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и кристаллизовали из этанола. Выход 2.0 г (65%), т. пл. 223–224°C, R_f 0.61 (этилацетат–петролейный эфир, 1:4). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200, 3380 (NH₂), 1690 (C=O), 1620, 1650 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ, м. д.: 1.31 с (6H, CH₃), 2.81 с (2H, CH₂), 4.72 с (2H, OCH₂), 6.56 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.4, 1.8 Гц), 6.89 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.4, 0.6 Гц), 7.37 уш. с (1H) и 7.66 уш. с (1H, CONH₂), 7.70 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C, м. д.: 26.0 (2CH₃), 42.3 (CH₂), 60.4 (OCH₂), 70.1 [C(CH₃)₂], 111.3 (C⁴_{фурил}), 113.1 (C³_{фурил}), 125.6, 129.2, 133.5, 143.6 (C⁵_{фурил}), 144.9, 146.8, 153.4, 166.1. Найдено, %: C 58.96; H 5.12; Cl 11.48; N 9.28. C₁₅H₁₅ClN₂O₃. Вычислено, %: C 58.73; H 4.93; Cl 11.56; N 9.13.

7,7-Диметил-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидропирано[4,3-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3-амин (3). К раствору 2.9 г (0.01 моль) соединения **1** в 10 мл абсолютного этанола при перемешивании по каплям прибавляли 1.2 мл концентрированного гидрата гидразина. Смесь кипятили 3 ч. Выпавшие

кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, сушили и кристаллизовали из спирта. Выход 2.2 г (78%), т. пл. 176–177°C, R_f 0.55 (этилацетат–метанол, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270–3470 (NH, NH₂), 1600, 1630 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.30 с (6H, CH₃), 2.91 с (2H, CH₂), 4.50 уш. с (2H, NH₂), 4.76 с (2H, OCH₂), 6.68 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.4, 1.8 Гц), 6.77 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.4, 0.7 Гц), 7.82 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.7 Гц), 11.85 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 26.3 (2CH₃), 43.7 (CH₂), 60.9 (OCH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 101.2, 111.5 (C⁴_{фурил}), 112.9 (C³_{фурил}), 117.5, 127.4, 143.3 (C⁵_{фурил}), 146.3, 147.0, 151.8, 153.3. Найдено, %: C 63.25; H 5.59; N 19.75. C₁₅H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: C 63.37; H 5.67; N 19.71.

7,7-Диметил-2-сульфанил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (4). Смесь 2.9 г (0.01 моль) соединения **1** и 0.8 г (0.01 моль) тиомочевины в 15 мл изопропилового спирта кипятили 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и растворяли в 5%-ном растворе гидроксида натрия. Раствор фильтровали, фильтрат подкисляли уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, сушили и кристаллизовали из этанола. Выход 1.6 г (56%), т. пл. 259–260°C, R_f 0.53 (этилацетат–метанол, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3122, 3200 (NH), 2220 (CN), 1610 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.29 с (6H, CH₃), 2.68 с (2H, CH₂), 4.57 с (2H, OCH₂), 6.71 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.34 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.6, 0.6 Гц), 7.84 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 7.1, 0.6 Гц), 13.85 уш. с (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 25.8 (2CH₃), 37.1 (CH₂), 59.6 (OCH₂), 68.9 [C(CH₃)₂], 110.5 (CCN), 111.9 (C⁴_{фурил}), 115.2 (CN), 115.9, 117.0 (C³_{фурил}), 139.8, 145.4 (C⁵_{фурил}), 145.8, 147.7, 177.1. Найдено, %: C 70.03; H 4.87; N 9.85; S 11.31. C₁₅H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 69.92; H 4.93; N 9.78; S 11.20.

{[7,7-Диметил-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил]сульфанил}уксусная кислота (5). К смеси 2.9 г (0.01 моль) соединения **4** в 5 мл ДМФА при перемешивании последовательно добавляли 5.6 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия и 1.4 г (0.01 моль)

бромуксусной кислоты, поддерживая температуру 10–15°C. Перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем смесь разбавляли холодной водой. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и кристаллизовали из этанола. Выход 2.3 г (67%), т. пл. 194–195°C, R_f 0.51 (пиридин–бутан-1-ол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2850, 2930 (O–H), 2215 (CN), 1722 (C=O), 1570, 1590, 1610 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.30 с (6H, CH₃), 2.86 с (2H, CH₂), 3.96 с (2H, SCH₂), 4.77 с (2H, OCH₂), 6.69 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.18 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.6, 0.6 Гц), 7.82 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.6 Гц), 12.50 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 26.0 (2CH₃), 32.1 (SCH₂), 43.0 (CH₂), 60.2 (OCH₂), 70.0 [C(CH₃)₂], 100.5 (CCN), 111.8 (C⁴_{фурил}), 114.7 (CN), 115.2 (C³_{фурил}), 122.1, 136.8, 144 (C⁵_{фурил}), 145.9, 157.2, 159.7, 168.9. Найдено, %: C 59.32; H 4.75; N 8.24; S 9.28. C₁₇H₁₆N₂O₄S. Вычислено, %: C 59.29; H 4.68; N 8.13; S 9.31.

3-Амино-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоновая кислота (6). *а.* К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.5 г натрия (0.02 моль) и 100 мл абсолютного этанола, добавляли 3.4 г (0.01 моль) соединения **5** и кипятили 6 ч. После охлаждения к раствору добавляли 50%-ный раствор уксусной кислоты до кислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и кристаллизовали из диоксана. Выход 1.9 г (55%), т. пл. 201–202°C, R_f 0.50 (пиридин–бутан-1-ол, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200, 3340, 3430 (NH₂, OH), 1660 (C=O), 1560, 1590, 1610 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.29 с (6H, CH₃), 2.93 с (2H, CH₂), 4.58 с (2H, OCH₂), 5.78 уш. с (2H, NH₂), 6.69 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.3, 1.8 Гц), 6.73 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.3, 0.8 Гц), 7.81 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.8 Гц), 12.10 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 26.1 (2CH₃), 43.0 (CH₂), 60.0 (OCH₂), 70.5 [C(CH₃)₂], 97.5, 111.1 (C⁴_{фурил}), 112.1 (C³_{фурил}), 120.7, 124.9, 130.1, 143.9 (C⁵_{фурил}), 144.7, 146.2, 154.5, 159.0, 166.1. Найдено, %: C 59.38; H 4.65; N 18.40; S 9.39. C₁₇H₁₆N₂O₄S. Вычислено, %: C 59.29; H 4.68; N 18.58; S 9.31.

б. Смесь 3.7 г (0.01 моль) сложного эфира **7** [10] в 50 мл 7%-ного раствора гидроксида натрия

кипятили 12 ч. После охлаждения смесь нейтрализовали уксусной кислотой, полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, кристаллизовали из этанола. Выход 1.8 г (52%). Физико-химические параметры соединений, полученных по методикам *a* и *b*, совпадали.

Общая методика получения N- и O-производных 9а–ж. Смесь 2.7 г (0.01 моль) 7,7-диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **8**, 1.4 г (0.01 моль) K_2CO_3 и 10 мл абсолютного этанола при перемешивании нагревали до 70°C и постепенно добавляли соответствующее галогенопроизводное. Полученную смесь нагревали 1 ч при 70°C, после охлаждения содержимое выливали в ледяную воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и кристаллизовали из этанола. В ИК спектрах полученных соединений присутствуют характерные полосы поглощения при 1647–1700 (C=O), 2210–2221 cm^{-1} (CN) (соединения 9а–г) и 1645–1670 cm^{-1} (C=O) (соединения 9д–ж).

N-Бензил-2-{7,7-диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил}ацетамид (9а). Выход 3.1 г (75%), т. пл. 210–211°C, R_f 0.52 (пиридин–бутан-1-ол, 1:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.27 с (6H, CH_3), 2.65 уш. с (2H, CH_2), 4.35 д (2H, $NHCH_2$, J 5.8 Гц), 4.58 с (2H, NCH_2), 4.78 уш. с (2H, OCH_2), 6.70 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.19–7.27 м (1H $_{Ar}$), 7.23 д. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.6, 0.6 Гц), 7.27–7.34 м (4H $_{Ar}$), 7.83 д. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8, 0.6 Гц), 8.68 уш. т (1H, NH, J 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 37.3 (OCH_2), 42.4 (OCH_2), 45.6 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.2 [$C(CH_3)_2$], 97.1, 109.4, 111.8 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.1 ($C^3_{\text{фурил}}$), 126.4 (C_{Ar}), 127.2 (2 C_{Ar}), 127.8 (2 C_{Ar}), 138.5, 142.9, 145.0 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 147.9, 159.5, 165.3. Найдено, %: C 69.10; H 5.47; N 10.12. $C_{24}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 69.05; H 5.55; N 10.07.

2-[7,7-Диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил]-N-(2-фенилэтил)ацетамид (9б). Выход 3.3 г (77%), т. пл. 209–210°C, R_f 0.51 (пиридин–бутан-1-ол, 1:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.29 с (6H, CH_3), 2.62 уш. с (2H, CH_2), 2.79 т

(2H, $CH_2C_6H_5$, J 7.4 Гц), 3.38 т. д (2H, $NHCH_2$, J 7.4, 5.6 Гц), 4.58 с (2H, NCH_2), 4.68 уш. с (2H, OCH_2), 6.70 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.13–7.29 м (6H, $5H_{Ar} + H^3_{\text{фурил}}$), 7.83 д. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8, 0.6 Гц), 8.24 уш. т (1H, NH, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 35.0 (CH_2), 37.3 (CH_2), 40.2 (CH_2), 45.5 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.2 [$C(CH_3)_2$], 109.3, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.1 ($C^3_{\text{фурил}}$), 125.5 (C_{Ar}), 127.7 (2 C_{Ar}), 128.3 (2 C_{Ar}), 138.80, 142.9, 144.9 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 147.9, 159.4, 165.1, 165.5. Найдено, %: C 69.62; H 5.79; N 9.82. $C_{25}H_{25}N_3O_4$. Вычислено, %: C 69.59; H 5.84; N 9.74.

2-[7,7-Диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил]-N-(4-метилфенил)ацетамид (9в). Выход 3.1 г (76%), т. пл. 270–271°C, R_f 0.57 (пиридин–бутан-1-ол, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 2.72 уш. с (2H, CH_2), 4.60 с (2H, NCH_2), 4.90 уш. с (2H, OCH_2), 6.70 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.5, 1.7 Гц), 7.02–7.08 м (2H $_{Ar}$), 7.24 уш. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.5 Гц), 7.44–7.49 м (2H $_{Ar}$), 7.84 уш. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.7 Гц), 10.19 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 20.3 (CH_3), 26.0 (2 CH_3), 37.4 (CH_2), 46.3 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.3 [$C(CH_3)_2$], 97.0, 109.4, 111.8 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 118.9 (2 C_{Ar}), 128.5 (2 C_{Ar}), 131.8, 135.9, 143.0, 145.0 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 148.1, 159.5, 163.6. Найдено, %: C 69.14; H 5.59; N 9.99. $C_{24}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 69.05; H 5.55; N 10.07.

2-[7,7-Диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил]-N-фенилацетамид (9г). Выход 3.1 г (77%), т. пл. 230–231°C, R_f 0.59 (пиридин–бутан-1-ол, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 2.72 уш. с (2H, CH_2), 4.61 с (2H, NCH_2), 4.92 уш. с (2H, OCH_2), 6.71 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 6.98–7.05 м (1H, $H^4_{\text{фурил}}$), 7.21–7.30 м (3H, $H^3_{\text{фурил}}$, 2H $_{Ar}$), 7.57–7.62 м (2H $_{Ar}$), 7.84 уш. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8 Гц), 10.29 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 26.0 (2 CH_3), 37.4 (CH_2), 46.4 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.3 [$C(CH_3)_2$], 97.0, 109.4, 111.8 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 118.8 (2 C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 128.1 (2 C_{Ar}), 138.4, 143.0, 145.0 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 148.1, 159.5, 163.9. Найдено, %: C 68.49; H

5.30; N 10.52. $C_{23}H_{21}N_3O_4$. Вычислено, %: C 68.47; H 5.25; N 10.42.

2-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтокси]-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрил (9д). Выход 3.7 г (79%), т. пл. $>300^{\circ}C$, R_f 0.56 (пиридин-бутан-1-ол, 1:3). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.25 с (6H, CH_3), 2.64 уш. с (2H, CH_2), 4.75 уш. с (2H, OCH_2), 5.76 с (2H, OCH_2), 6.71 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.24 д. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.6, 0.5 Гц), 7.66–7.71 м (2H_{Ar}), 7.83 д. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8, 0.5 Гц), 7.90–7.95 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 42.9 (CH_2), 60.2 (OCH_2), 67.8 (OCH_2), 69.7 [$C(CH_3)_2$], 90.1, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 114.2, 115.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 119.9, 127.7, 129.2 (2 C_{Ar}), 131.4 (2 C_{Ar}), 132.9, 139.0, 144.6 ($C^5_{\text{фурил}}$), 146.2, 155.7, 161.5, 191.3. Найдено, %: C 59.25; H 4.05; N 6.10; Br 17.19. $C_{23}H_{19}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 59.11; H 4.10; N 5.99; Br 17.10.

7,7-Диметил-2-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этокси]-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2H-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрил (9е). Выход 3.2 г (77%), т. пл. 106 – $107^{\circ}C$, R_f 0.58 (пиридин-бутан-1-ол, 1:3). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.24 с (6H, CH_3), 2.64 уш. с (2H, CH_2), 4.75 уш. с (2H, OCH_2), 5.76 с (2H, OCH_2), 6.71 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.3, 1.7 Гц), 7.24 уш. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.3 Гц), 7.49–7.55 м (2H_{Ar}), 7.83 д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.7 Гц), 7.97–8.03 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 42.9 (CH_2), 60.2 (OCH_2), 67.8 (OCH_2), 69.7 [$C(CH_3)_2$], 90.1, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 114.2, 115.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 119.9, 128.4 (2 C_{Ar}), 129.1 (2 C_{Ar}), 132.5, 138.8, 139.1, 144.6 ($C^5_{\text{фурил}}$), 146.2, 155.8, 161.1, 191.1. Найдено, %: C 63.52; H 4.39; N 6.71; Cl 8.12. $C_{23}H_{19}ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 63.33; H 4.53; N 6.62; Cl 8.38.

7,7-Диметил-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрил (9ж). Выход 2.9 г (76%), т. пл. 156 – $157^{\circ}C$, R_f 0.55 (пиридин-бутан-1-ол, 1:3). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.24 с (6H, CH_3), 2.64 уш. с (2H, CH_2), 4.76 уш. с (2H, OCH_2), 5.79 с (2H, OCH_2), 6.72 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.2, 1.6 Гц), 7.22 уш. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.2 Гц), 7.44–7.61 м (3H_{Ar}), 7.83 д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.6 Гц), 7.96–8.02 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 42.9 (CH_2), 60.2 (OCH_2), 67.8 (OCH_2), 69.7 [$C(CH_3)_2$], 90.2, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 114.2, 115.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 119.9,

127.3 (2 C_{Ar}), 128.2 (2 C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 134.1, 139.0, 144.5 ($C^5_{\text{фурил}}$), 146.2, 155.8, 161.6, 191.8. Найдено, %: C 71.28; H 5.09; N 7.25; $C_{23}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.12; H 5.19; N 7.21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дашян Шушаник Шамировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6365-3725>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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 M.T., Mendonca F.J., Jr. // Acta Pharm. 2012. Vol. 62. N 2. P. 221. doi 10.2478/v10007-012-0017-v
2. Srivastava S.K., Tripathi R.P., Ramachandran R. // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. P. 30273. doi 10.1074/jbc.M502155200
3. Yamada N., Kadowaki S., Takahashi K., Umeza K. // Biochem. Pharmacol. 1992. Vol. 44. P. 1211. doi 10.1016/0006-2952(92)90387-X
4. Ahmad S. // J. Nat. Prod. 1984. Vol. 47. P. 391. doi 10.1021/np50032a035
5. Kolokythas G., Pouli N., Marakos P., Pratsinis H., Klestas D // Eur. J. Med. Chem. 2006. Vol. 41. P. 71. doi 10.1016/j.ejmech. 2005. 10.011.
6. Ukawa K., Ishiguro T., Kuriki H., Nohara A. // Chem. Pharm. Bull. 1985. Vol. 33. P. 4432. doi 10.1248/cpb.33.4432
7. Webber L.G. // Pat. 7202648 (1979); C. A. 1980. Vol. 92. 35997q.
8. Buchanan J.G., Graven D.A., Wighmtan R.H., Harnden M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1991. P. 195. doi 10.1039/P19910000195
9. Munchhof M.J., Sobolev-Jaynes S.B. // Pat. WO 99.1999.24.440; C. A. 1999. Vol. 131. 5266 z
10. Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Дашян Ш.Ш. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1811; Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Dashyan Sh.Sh. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 12. P. 2364. doi 10.1134/S1070363219120065

Synthesis of New Fused Derivatives of 4-(Fur-2-yl)pyrano[4,3-*b*]pyridines

V. V. Dabaeva^{a,*}, M. R. Baghdasaryan^a, I. M. Barkhudaryants^a,
E. G. Paronikyan^a, H. A. Panosyan^a, and Sh. Sh. Dashyan^a

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences
of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

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

Received June 7, 2022; revised June 7, 2022; accepted June 30, 2022

A method for the synthesis of new fused derivatives of 4-(fur-2-yl)pyrano[4,3-*b*]pyridines was developed by hydrolysis of 2-chloro-4-(2-furyl)-7,7-dimethyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyridine-3-carbonitrile, its further reaction with hydrazine hydrate and thioglycolic acid. The direction of electrophilic substitution in the pyridine ring was studied.

Keywords: thiophene, furan, pyrano[4,3-*b*]pyridine, thieno[3,2-*d*]pyrimidine, electrophilic substitution