ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 3, с. 442–445

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.826.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-ГАЛОГЕН-3-ГИДРОКСИФУРО[3,4-*c*]ПИРИДИН-1(3*H*)-ОНОВ С МОРФОЛИНОМ И ТИОМОРФОЛИНОМ

© 2021 г. С. В. Федосеев*, О. Е. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15
**e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com*

Поступила в редакцию 14.12.2020 г.
После доработки 26.12.2020 г.
Принята к публикации 29.12.2020 г.

Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов с морфолином и тиоморфолином в среде этилацетата в течение нескольких минут приводит к образованию морфолино и тиоморфолино замещенных 4-галогенфуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов.

Ключевые слова: изоникотиновая кислота, 3-формилизоникотиновая кислота, фуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оны, морфолин, тиоморфолин

DOI: 10.31857/S0514749221030149

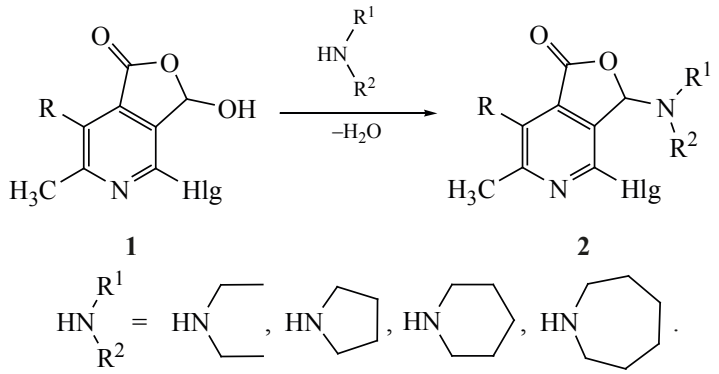
Морфолин и тиоморфолин нередко оказываются частью органических соединений, обладающих разной биологической активностью. Структуры с морфолиновым или тиоморфолиновым фрагментами могут применяться в качестве mTOR киназы для лечения неврологических расстройств [1–3], фосфоинозитид-3-киназы [3, 4], киназы анапластической лимфомы [5], ацетилколинэстеразы [6], аллостерических ингибиторов MALT1 [7], пан-ингибиторов Bcl-2, Bcl-xL и Mcl-1 [8], ингибиторов устойчивых к ванкомицину энтерококков [9], антибактериальных средств против чувствительных и устойчивых к антибиотикам грамположительных бактерий [10], антагониста рецептора σ1 (σ1R) при лечении боли [11], антидота при отравлении нервно-паралитическими агентами (ингибиторами ацетилхолинэстеразы) [12], препаратов при расстройствах ЦНС, связанных с проникновением H1-антигистаминов [13], модификаторов поли(L-лизина) на основе метаболитов для улучшения трансфекции [14], а так же в качестве средств, обладающих противотуберкулезной, противоморезной, антиоксидантной [6] и антипролиферативной [15–17] активностью. Кроме того, морфолин и тиоморфолин могут входить в состав донорного фрагмента донорно-акцепторных хромофоров [18].

Ранее нами показано, что в результате реакции 4-галоген-3-гидроксифуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **1** [19, 20] с ациклическими и алициклическими вторичными аминами в среде этилацетата в течение нескольких минут происходит образование 3-диалкиламино-4-галогенфуро[3,4-*c*]-пиридин-1(3*H*)-онов **2** (схема 1) [21].

Для получения новых производных 4-галоген-3-гидроксифуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **1** было рассмотрено их взаимодействие с морфолином и тиоморфолином.

Обнаружено образование 4-галоген-3-мофолинофуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **3a**, **b** и 4-

Схема 1



бром-6-метил-3-тиоморфолино-7-этилфуро[3,4-*c*]-пиридин-1(3*H*)-она **3c** с выходом 71–78% (схема 2).

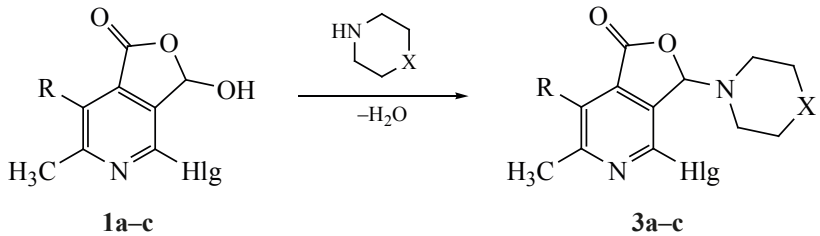
Структура синтезированных соединений была доказана методами ИК, ЯМР ^{1}H спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ^{1}H присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей морфолинового фрагмента в области 2.68–2.75 и 3.55–3.62 м.д. для соединений **3a**, **b** и тиоморфолинового для соединения **3c** в области 2.58–2.62 и 2.79–2.86 м.д. Кроме того, на спектрах проявляются сигналы алкилов непосредственно связанных с пиридиновом циклом в области 2.52–3.14 м.д. и более удаленные от него при 1.12 м.д. Сигнал протона при углероде фуранового цикла проявляется в области 6.43–6.50 м.д. Для масс-спектра соединения **3a–c** характерны пики молекулярных ионов различной интенсивности, причем для хлорпиридина **3a** характерно соотношение изотопов 1:3, а для бромпиридинов **3b**, **c** – 1:1.

6-Метил-3-морфолино-4-хлор-7-этилфуро-[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3a). К суспензии 0.227 г (1 ммоль) 3-гидроксифуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-она **1a** в этилацетате добавляли 0.100 г (1.25 ммоль) морфолина и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу упаривали, кристаллизовали из пропан-2-ола. Сушили в вакуум-эксикаторе над $CaCl_2$. Выход 0.231 г (78%), т.пл. 104–106°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1727, 1603, 1567, 1460. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 500.13 МГц), δ, м.д.: 1.12 т (3H, CH_3, *J* 7.5 Гц), 2.59 с (3H, CH_3), 2.70–2.75 м [4H, $N(CH_2)_2$], 2.95–3.04 м (1H, CH_2), 3.06–3.14 м (1H, CH_2), 3.55–3.60 м [4H, $O(CH_2)_2$], 6.49 с (1H, CH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 296 (4) [*M*, ^{35}Cl]$^+$, 298 (1) [*M*, ^{37}Cl]$^+$. Найдено, %: C 56.98; H 6.05; N 9.69. $C_{14}H_{14}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 56.67; H 5.77; N 9.44. *M* 296.75.

4-Бром-6,7-диметил-3-морфолинофуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3b). Выход 0.232 г (71%), т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1753, 1602, 1566, 1458. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 500.13 МГц), δ, м.д.: 2.53 с (3H, CH_3), 2.55 с (3H, CH_3), 2.68–2.75 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.55–3.62 м [4H, $O(CH_2)_2$], 6.50 с (1H, CH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 326 (13) [*M*, ^{79}Br]$^+$, 328 (11) [*M*, ^{81}Br]$^+$.

Схема 2



1, Hlg = Cl, R = C_2H_5 (**a**); Hlg = Br, R = CH_3 (**b**), C_2H_5 (**c**);
3, Hlg = Cl, R = C_2H_5, X = O (**a**); Hlg = Br, R = CH_3, X = O (**b**), R = C_2H_5, X = S (**c**).

Найдено, %: C 48.07; H 4.84; N 8.91. $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 47.72; H 4.62; N 8.56. *M* 327.18.

4-Бром-6-метил-3-тиоморфолино-7-этилфуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3c). Выход 0.261 г (73%), т.пл. 142–144°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1756, 1599, 1569, 1457. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 500.13 МГц), δ, м.д.: 1.12 т (3H, CH_3, *J* 7.5 Гц), 2.58–2.62 м [7H, CH_3, $S(CH_2)_2$], 2.79–2.86 м [4H, $N(CH_2)_2$], 2.95–3.02 м (1H, CH_2), 3.06–3.14 м (1H, CH_2), 6.43 с (1H, CH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 356 (21) [*M*, ^{79}Br]$^+$, 358 (19) [*M*, ^{81}Br]$^+$. Найдено, %: C 47.51; H 4.98; N 8.16. $C_{14}H_{17}BrN_2O_2S$. Вычислено, %: C 47.07; H 4.80; N 7.84. *M* 357.27.

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термического разложения. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Perkin Elmer-2400.

ВЫВОДЫ

Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуро-[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **1** с морфолином и тиоморфолином в среде этилацетата приводит к образованию ранее неизвестных 4-галоген-3-мофолинофуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оны **3a**, **b** и 4-бром-6-метил-3-тиоморфолино-7-этилфуро[3,4-*c*]-пиридин-1(3*H*)-он **3c** с выходом 71–78%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borsari C., Keles E., Rageot D., Treyer A., Bohnacker T., Bissegger L., De Pascale M., Melone A., Sriramaratnam R., Beaufils F., Hamburger M., Hebeisen P., Loscher W., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 13595–13617. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00620
2. Borsari C., Rageot D., Dall'Asen A., Bohnacker T., Melone A., Sele A.M., Jackson E., Langlois J.-B., Beaufils F., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. *J. Med. Chem*. **2019**, *62*, 8609–8630. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00972
3. Rageot D., Bohnacker T., Keles E., McPhail J.A., Hoffmann R.M., Melone A., Borsari C., Sriramaratnam R., Sele A.M., Beaufils F., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Burke J.E., Wymann M.P. *J. Med. Chem*. **2019**, *62*, 6241–6261. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00525
4. Borsari C., Rageot D., Beaufils F., Bohnacker T., Keles E., Buslov I., Melone A., Sele A.M., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. *ACS Med. Chem. Lett*. **2019**, *10*, 1473–1479. doi 10.1021/acsmedchemlett.9b00333
5. Chen J., Zhou Y., Dong X., Liu L., Bai L., McEachern D., Przybranowski S., Yang C.-Y., Stuckey J., Li X., Wen B., Zhao T., Sun S., Sun D., Jiao L., Jing Y., Guo M., Yang D., Wang S. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 13994–14016. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01550
6. Cebeci Y.U., Bayrak H., Sirin Y. *Bioorg. Chem*. **2019**, *88*, 102928–102937. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102928
7. Soldermann C.P., Simic O., Renatus M., Erbel P., Melkko S., Wartmann M., Bigaud M, Weiss A., McSheehy P., Endres R., Santos P., Blank J., Schuffenhauer A., Bold G., Buschmann N., Zoller T., Altmann E, Manley P.W., Dix I., Buchdunger E., Scesa J., Quancard J., Schlapbach A., Bornancin F., Radimerski T., Regnier C.H. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 14576–14593. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01245
8. Song T., Li X., Chang X., Liang X., Zhao Y., Wu G., Xie S., Su P., Wu Z., Feng Y., Zhang Z. *Bioorg. Med. Chem*. **2013**, *21*, 11–20. doi 10.1016/j.bmc.2012.11.008
9. Kaur J., Cao X., Abutaleb N.S., Elkashif A., Graboski A.L., Krabill A.D., AbdelKhalek A.H., An W., Bhardwaj A., Seleem M.N., Flaherty D.P. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 9540–9562. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00734
10. Wu Y., Ding X., Yang Y., Li Y., Qi Y., Hu F., Qin M., Liu Y., Sun L., Zhao Y. *Eur. J. Med. Chem*. **2020**, *185*, 111781–11795. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111781

11. Diaz J.L., Garcia M., Torrens A., Caamano A.M., Enjo J., Sicre C., Lorente A., Port A., Montero A., Yeste S., Alvarez I., Martin M., Maldonado R., de laPuente B., Vidal-Torres A., Cendan C.M., Vela J.M., Almansa C. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 14979–14988. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01575
12. Zorbaz T., Mišetić P., Probst N., Žunec S., Zandona A., Mendaš G., Micek V., Hrvat N.M., Katalinić V., Braïki A., Jean L., Renard P.-Y., Marković V.G., Kovarik Z. *ACS Chem. Neurosci*. **2020**, *11*, 1072–1084. doi 10.1021/acschemneuro.0c00032
13. Ravula S.B., Yu J., Tran J.A., Arellano M., Tucci F.C., Moree W.J., Li B.-F., Petroski R.E., Wen J., Malany S., Hoare S.R.J., Madan A., Crowe P.D., Beaton G. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 421–426. doi 10.1016/j.bmcl.2011.10.115
14. Urello M.A., Xiang L., Colombo R., Ma A., Joseph A., Boyd J., Peterson N., Gao C., Wu H., Christie R.J. *Biomacromolecules*. **2020**, *21*, 3596–3607. doi 10.1021/acs.biomac.0c00614
15. Joshi P.V., Sayed A.A., RaviKumar A., Puranik V.G., Zinjarde S.S. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, *136*, 246–258. doi 10.1016/j.ejmech.2017.05.002
16. Lücking U., Wortmann L., Wengner A.M., Lefranc J., Lienau P., Briem H., Siemeister G., Bömer U., Denner K., Schäfer M., Koppitz M., Eis K., Bartels F., Bader B., Bone W., Moosmayer D., Holton S.J., Eberspächer U., Grudzinska-Goebel J., Schatz C., Deeg G., Mumberg D., von Nussbaum F. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 7293–7325. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00369
17. Leger P.R., Hu D.X., Biannic B., Bui M., Han X., Karbarz E., Maung J., Okano A., Osipov M., Shibuya G.M., Young K., Higgs C., Abraham B., Bradford D., Cho C., Colas C., Jacobson S., Ohol Y.M., Pookot D., Rana P., Sanchez J., Shah N., Sun M., Wong S., Brockstedt D.G., Kassner P.D., Schwarz J.B., Wustrow D.J. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 5398–5420. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00245
18. Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu., Ershov O.V. *New J. Chem*. **2019**, *43*, 17923–17926. doi 10.1039/c9nj04874j
19. Fedoseev S.V., Ershov O.V., Lipin K.V., Belikov M.Yu. *RSC Adv*. **2016**, *6*, 10597–10600. doi 10.1039/C5RA27585G
20. Федосеев С.В., Липин К.В., Беликов М.Ю., Тафеенко В.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1689–1694. [Fedoseev S.V., Lipin K.V., Belikov M.Yu., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 1669–1673.] doi 10.1134/S1070428019110046
21. Федосеев С.В., Беликов М.Ю., Ершов О.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 65–69. [Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 49–52.] doi 10.1134/S107042802001008X

Interaction of 4-Halo-3-hydroxyfuro[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones with Morpholine and Thiomorpholine

S. V. Fedoseev* and O. E. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia
**e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com*

Received December 14, 2020; revised December 26, 2020; accepted December 29, 2020

The interaction of 4-halo-3-hydroxyfuro[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones with morpholine and thiomorpholine in ethyl acetate for several minutes leads to the formation of morpholino and thiomorpholino substituted 4-halofuro[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones.

Keywords: isonicotinic acid, 3-formylisonicotinic acid, furo[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones, morpholine, thiomorpholine