

40. Геворкян А. А., Казарян П. И., Саргсян М. С., Петросян К. А., Мкртумян С. А. — ХГС, 1983, № 7, с. 891.
41. Геворкян А. А., Саргсян М. С., Петросян К. А., Мкртумян С. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 2, с. 133
42. Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 8, с. 494.
43. Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 2, с. 129.
44. Авт. свид. 1065403 (1985), СССР/Аветисян А. А., Габриелян С. А., Ксиптеридис В. Х., Мардоян М. К., Мушегян А. В. — Бюлл. изобр., 1984, № 1.
45. Александр В. В., Баталин О. Е., Брусованкина З. А., Пиксон В. В. — ЖОрХ, 1985, т. 21, вып. 2, с. 462.
46. Химия нитро- и нитрозогрупп/под ред. Фойера Г. — М., Мир, 1972, т. 1, с. 100.
47. Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А. — ЖОрХ, 1987, т. 23, вып. 10, с. 2220.

Армянский химический журнал, т. 42, № 8, стр. 505—509 (1989 г.)

УДК 547.816+547.83

СИНТЕЗ И КОРОНАРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСОПИРАНО/3,4-с/-ПИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, С. Н. СИРАКАНЯН, Г. Х. ГРИГОРЯН и А. С. НОРАВЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 III 1988

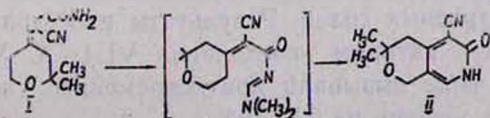
Разработаны новые методы синтеза производных 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов на базе 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она. Изучена коронарная активность синтезированных соединений.

Табл. 1, библ. ссылок 6.

Многие производные конденсированных пиридинов широко применяются в медицине. В частности, производные 3-оксо-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина являются кардиотоническими средствами [1], а 4-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-1,3(2Н, 4Н)-изохинолиндион (тезимид) нашел применение в качестве противовоспалительного препарата [2].

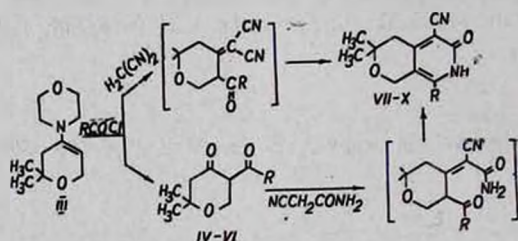
Исходя из вышесказанного были разработаны методы синтеза гетероаналогов тетрагидроизохинолинов—3-оксопирано/3,4-с/пиридинов с целью изучения их биологических свойств.

Синтез осуществлен на базе 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она. Взаимодействием амида 2,2-диметил-4-тетрагидропиранилиденциануксусной кислоты (I) [3] с диэтилацеталем диметилформамида получен 5,6-диметил-5,6-дигидро-3-оксо-4-циан-8Н-пирано/3,4-с/пиридин (II) с выходом 20%.



Попытки повышения выхода путем применения катализаторов (C_2H_5ONa , $AlCl_3$, $BF_3(C_2H_5)_2O$) не дали ощутимого эффекта.

С целью получения производных пирано/3,4-с/пиридинов, содержащих в I положении алкильные и арильные заместители, был разработан метод на основе 2,2-диметил-4-морфолино-2,3-дигидро-6Н-пирана (III) [4]. Взаимодействием енамина III с хлорангидридом фенилуксусной кислоты и малонитрилом получен 3-оксопирано/3,4-с/пиридин (VII). Другой метод получения пирано/3,4-с/пиридинов включает в себя выделение β -дикетонов IV—VI и конденсацию последних с цианацетамидом.



IV, VIII. $R = C_2H_5$; V, IX. $R = \text{C}_4H_7$; VI, X. $R = C_6H_4NO_2$; VII. $R = CH_2C_6H_5$.

При этом атака активной метиленовой группы цианацетамида направляется на карбонильную группу пиранового кольца, т. к. в шестичленных циклических кетонах карбонильная группа более реакционноспособна, чем в алфатической цепи [5].

Кроме того, доказано, что аналогичная циклизация в циклогексановом ряду приводит к производным 3-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина [6].

Выходы пиранопиридинов VIII—X, в зависимости от характера ацильного (арильного) заместителя в β -дикетонах IV—VI, различны. Так, выход соединения X, содержащего в I положении кольца м-нитрофенильный радикал, всего 18,5%. Нужно отметить, что вышеописанным одностадийным методом его получить вообще не удалось.

В ИК спектрах соединений IV—VI наряду с поглощениями, характерными для карбонильных групп в областях $1730—1750$ и $1650—1720\text{ см}^{-1}$, присутствуют полосы поглощения енольных $C=C$ связей в области $1600—1630\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует о кето-енольной таутомерии у β -дикетонов пиранового ряда. В ИК спектрах 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов II, VII—X присутствуют полосы поглощения, характерные для карбонильной группы в области $1640—1660$, нитрильной— $2220—2240$ и слабой NH-группы в области 3150 см^{-1} . В спектре ПМР сигнал СН-группы (соединение II) проявляется в виде синглета в области $7,50\text{ м. д.}$

Изучена коронарная активность производных 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов и их натриевых солей. Результаты исследований показали, что из них наиболее активны соединения VIII—X. Указанные соединения в дозе 2 мг/кг вызывали кратковременное увеличение коронарного кровотока в среднем на $60—70\%$.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60», ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 4:2:5. Проявитель—пары йода.

6,6-Диметил-5,6-дигидро-3-оксо-4-циан-8Н-пирано[3,4-с]пиридин (II). Раствор 1,94 г (0,01 моля) амида I и 2 мл (0,012 моля) диэтилацетата диметилформамида в 5 мл бензола кипятят 3 ч с обратным холодильником. Отгоняют бензол досуха, к остатку прибавляют 2 мл этанола, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из абс. этанола (табл.).

5-Ацил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-оны (IV—VI). К раствору 19,7 г (0,1 моля) енамина III, 11,9 г (0,12 моля) триэтиламина в 140 мл сухого бензола при перемешивании по каплям прибавляют 0,12 моля соответствующего хлорангидрида, поддерживая температуру смеси в пределах 35—40°. Смесь оставляют на 1 ч при 35° и кипятят 30 мин с обратным холодильником. После охлаждения к смеси добавляют 50 мл 20% раствора соляной кислоты и кипятят 30 мин с обратным холодильником. После охлаждения водный слой отделяют, бензольный слой промывают водой до нейтральной реакции. К водному раствору прибавляют 10% раствор гидроксида натрия до установления pH 5—6 и экстрагируют дважды бензолом. Объединенные бензольные экстракты сушат сернокислым магнием, отгоняют бензол. Остаток перегоняют (табл.).

1-Бензил-6,6-диметил-5,6-дигидро-3-оксо-4-циан-8Н-пирано[3,4-с]пиридин (VII). К раствору 7,9 г (0,04 моля) енамина III и 4,5 г (0,045 моля) триэтиламина в 50 мл сухого хлороформа при нагревании до 35° и при перемешивании прибавляют по каплям в течение 15 мин 6,1 г (0,04 моля) хлорангидрида фенилуксусной кислоты. Смесь перемешивают при 35° еще 1 ч, прибавляют 3,3 г (0,05 моля) динитрида малоновой кислоты и кипятят 3 ч. Отгоняют хлороформ, к остатку прибавляют 10 мл этанола, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом. Перекристаллизовывают из абс. этанола (табл.).

1-Замещенные-6,6-диметил-5,6-дигидро-3-оксо-4-циан-8Н-пирано[3,4-с]пиридины (VIII—X). К раствору 0,1 моля β-дикетонов IV—VI, 13,6 г (0,16 моля) цианацетамида в 70 мл этанола прибавляют 25 мл диэтиламина. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат, перекристаллизовывают из абс. этанола (табл.).

Физико-химические константы соединений II, IV—X

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C или Т. кип., °C/мм	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			R _f	ИКС, ν , см^{-1}	ПМР, δ , м. д. (ДМСО)
			C	H	N		C	H	N			
II	20,0	243—244	64,65	5,97	13,59	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	64,70	5,92	13,71	0,62	3150 (NH), 2220 (CN), 1650 (CO), 1610 (C=Cap)	7,50 (1H, с, CH), 4,5 (2H, т, CH_2O), 2,8 (2H, т, CH_2), 1,3 (6H, с, 2CH_3)
IV	57,3	120—123 (5)	64,98	8,64	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$	65,19	8,75	—	—	1750, 1720 (CO), 1630 (C=C)	—
V	42,3	170—172 (5)	64,67	6,08	—	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_1$	64,85	6,34	—	—	1730, 1680 (CO), 1600 (C=C)	—
VI	49,7	масло	60,75	5,51	5,18	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5$	60,64	5,45	5,04	—	1740, 1650 (CO), 1620 (C=C), 1600 (C=C ap.), 1540, 1360 (NO_2)	—
VII	13,4	229—230	73,28	6,07	9,35	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	73,44	6,16	9,51	0,57	2240 (CN), 1660 (CO), 1600 (C=C ap.)	7,2 (5H, м, C_6H_5), 4,6 (2H, т, CH_2O), 4,1 (2H, д, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,9 (2H, т, CH_2), 1,2 (6H, с, 2CH_3)
VIII	55,2	300—301	67,07	6,76	11,94	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	67,23	6,94	6,94	0,53	3140 (NH), 2230 (CN), 1650 (CO), 1600 (C=Cap)	4,6 (2H, т, CH_2O), 2,8 (2H, т, CH_2), 2,4 (2H, кв, $J=7$ Гц, CH_2), 1,2 (6H, с, 2CH_3), 1,1 (3H, т, $J=7$ Гц, CH_3)
IX	46,2	297—298	66,81	5,36	10,52	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$	66,65	5,22	10,36	0,52	3120 (NH), 2230 (CN), 1640 (CO), 1580 (C=Cap)	7,7 (1H, д, CH), 7,0 (1H, д, CH), 6,6 (1H, м, CH), 4,9 (2H, т, CH_2O), 2,9 (2H, т, CH_2), 1,2 (6H, с, 2CH_3)
X	18,5	299—300	62,64	4,39	12,80	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	62,75	4,64	12,91	0,58	3120 (NH), 2230 (CN), 1660 (CO), 1590 (C=Cap) 1530, 1350 (NO_2)	7,8—8,3 (4H, м, C_6H_5), 4,3 (2H, т, CH_2O), 2,7 (2H, т, CH_2), 1,3 (6H, с, 2CH_3)

3-ՕՔՍՈՊԻՐԱՆՈ(3,4-Շ)ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԻՎ
ՊԱԿԱԶԻՎ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ս. Ն. ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ, Գ. Խ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ Է Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Մշակված են 3-օքսոպիրանո (3,4-Շ) պիրիդինների ստացման նոր նշանակներ 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-օնի հիման վրա: Ուսումնասիրված են սրտի պսակաձև անոթները լայնացնող հատկությունները:

SYNTHESIS OF 3-OXOPYRANO/3,4-c-PYRIDINE'S DERIVATIVES
AND INVESTIGATION OF THEIR CORONARY ACTIVITY

Ye. G. PARONIKIAN, S. N. SIRAKANIAN, G. Kh. GRIGORIAN
and A. S. NORAVIAN

New methods of preparation of 3-oxopyrano/3,4-c/pyridine's derivatives on the basis of 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-ones have been elaborated, which have been tested for coronary activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пат. 6219570 (1987), Япония *Kolho T., Otsuka K., Ito T., Kitano I., Muryama M., Hirayama M.* — С. А., 1987, v. 106, 176194n.
2. *Negwer M.* — Organic chemical drugs and their synonpms, Berlin, Acad. Verlag, 1987, v. 1, p. 671
3. *Норавян А. С., Оганесян А. Ш., Басенцян К. Н., Вартинян С. А.* — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 2, с. 115.
4. *Арутюнян Н. С., Абгарян Э. А., Акопян Л. А., Вартачян С. А.* — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 9, с. 570.
5. *Матве Ж., Панико Р., Вейль-Рейналь Ж.* — Изменение и введение функции в органическом синтезе. М., Мир, 1980, с. 155.
6. *Rosowsky A., Papathanasopoulou N.* — J. Med. Chem., 1974, v. 17, p. 1273.

Армянский химический журнал, т. 42, № 8, стр. 509—513 (1989 г.)

УДК 547.822.3

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
ЦИКЛОАЛКАНСПИРОПИПЕРИДИНОВ

Р. А. КУРОЯН, Г. М. СХХЧЯН, С. А. ВАРТАНЯН И Н. Л. ГРИГОРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 8 IV 1988

Разработан общий метод синтеза циклоалканспиропиперидинов гидрированием с одновременной циклизацией альдегидонитрилов циклопентанового и циклогексанового рядов. Исследованы некоторые превращения спироаминов с целью выявления их биологических свойств.

Табл. 1, библиограф. ссылок 3.

В продолжение работ [1, 2] по синтезу и изучению биологических свойств спирогетероциклических соединений на основе альдеги-