

ЛИТЕРАТУРА

1. Зефирова Н. С., Казимирчик П. В., Лукин К. А. — Циклоприсоединение дихлоркарбена к олефинам. М., Наука, 1985, с. 3.
2. Boswell R., F., Bass R. C. — J. Org. Chem., 1975, v. 40, p. 2419.
3. Вебер В., Гокель Г. — Межфазный катализ в органическом синтезе. М., Мир, 1980, с. 26.
4. Дьяконов И. А., Корнилова Т. А. — ЖОрХ, 1969, т. 5, № 1, с. 178.
5. Хачатрян Л. А., Мирзоян Г. В., Казарян Р. А., Малхасян А. Ц., Мартиросян Н. Г. — Арм. хим. ж., 1988, т. 41, № 5, с. 305.
6. Дьяконов И. А., Корнилова Т. А., Низовкина Т. В. — ЖОрХ, 1967, т. 3, № 2, с. 272.

Армянский химический журнал, т. 42, № 12, стр. 766—773 (1989 г.)

УДК 547.816+547.822.7

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО/3,4-с/ПИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, С. Н. СИРАКАНЯН, А. С. НОРАВЯН и Р. Г. ПАРОНИКЯН

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

Поступило 14 II 1989

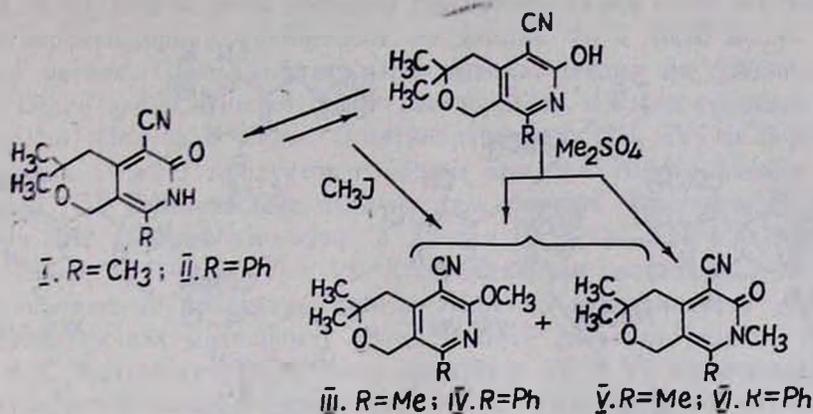
Изучена реакция метилирования 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов. Взаимодействием их хлорпроизводных с различными аминами синтезированы соответствующие 3-аминопроизводные. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений. Табл. 2, библиограф. ссылок 4.

Для производных аминопиридинов характерно проявление широкого спектра биологического действия [1]. С точки зрения биологической активности большой интерес представляют также и конденсированные пиридины—производные изохинолинов, нафтиридинов и т. д.

Целью настоящей работы является синтез 3-аминопроизводных пирано/3,4-с/пиридинов и изучение реакции метилирования соответствующих 3-оксопроизводных.

Ранее нами было описано получение производных 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов. Изучение их ИК спектров показало, что в кристаллическом виде они существуют в энергетически более выгодной лактамной таутомерной форме [2].

Вследствие того, что 3-оксопирано/3,4-с/пиридины I и II, подобно 2-оксопиридинам, в щелочной среде дают амбидентные анионы [3, 4], их метилирование может протекать как по циклическому атому азота, так и по экзоциклическому атому кислорода молекулы. В качестве метилирующих средств были использованы йодистый метил и диметилсульфат, являющиеся соответственно мягкими и жесткими метилирующими агентами.



Полученные нами данные свидетельствуют о том, что процесс метилирования, кроме характера метилирующего агента, зависит также от температуры, растворителя и электронного эффекта заместителя в I-ом положении пирано/3,4-с/пиридинового кольца. Так, ПМР исследования показали, что в случае метилирования диметилсульфатом при 20° исключительно получают N-метилированные продукты (V, VI). Проведение реакции при 100° приводит к получению смеси O- и N-метилированных продуктов в соотношении 1:4. В случае метилирования йодистым метилом кипячением в ацетоне при R = CH₃ получается смесь O- и N-метилированных продуктов в соотношении 1:3. При R = C₆H₅ количество O-метилированного продукта незначительно. В этаноле реакция метилирования метилйодидом не протекает.

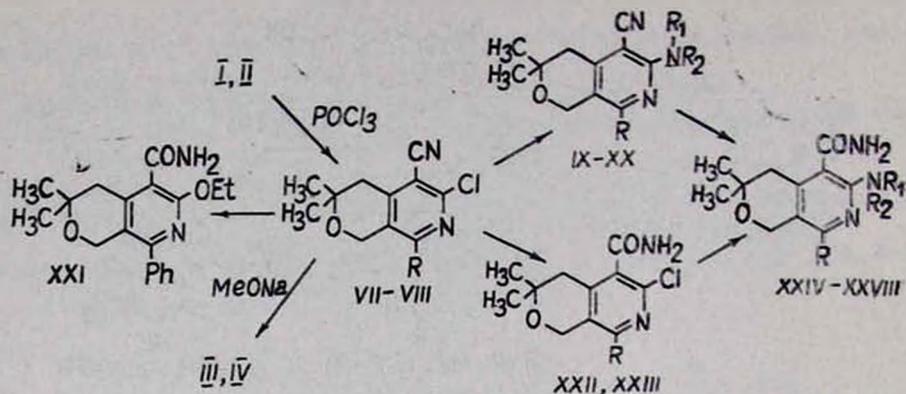
Для доказательства присутствия в смеси O-метилированных продуктов III, IV проведено взаимодействие соответствующих хлорпроизводных VII, VIII с метилатом натрия.

В ПМР спектрах протоны N-метильной группы выходят в области 3,2—3,5 м. д.: а O-метильной—4,0—4,1 м. д. В ИК спектрах соединений III, IV отсутствуют характерные полосы поглощения амидной карбонильной группы в области 1650—1660 см⁻¹.

Для получения 3-аминопроизводных пирано/3,4-с/пиридинов соответствующие хлорпроизводные VII, VIII введены во взаимодействие с аммиаком и аминами. Реакции с аммиаком проводились в стальной бомбе при нагревании 180°, с аминами—кипячением в большом их избытке.

Превращение в молекулах пирано/3,4-с/пиридинов нитрильной функции в амидную достигнуто несколькими путями. Проведение реакции в этаноле в присутствии спиртового раствора гидроксида калия приводит к одновременному замещению атома хлора (XXI). Проведением же реакции с раствором гидроксида калия в диоксане или в условиях реакции Радзишевского (с перекисью водорода) удалось получить хлорамиды XXII, XXIII.

Двумя путями синтезированы аминокамиды пирано/3,4-с/пиридинового ряда (XXIV—XXVIII): взаимодействием хлорамида XXII с аминами или гидролизом аминокнитрилов IX—XI.



- VII. $R = \text{CH}_3$; VIII. $R = \text{C}_6\text{H}_5$; IX. $R = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = \text{H}$; X. $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_1 = R_2 = \text{H}$;
 XI. $R = \text{CH}_3$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; XII. $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;
 XIII. $R = \text{CH}_3$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$; XIV. $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$;
 XV. $R = \text{CH}_3$, $R_1R_2 = (\text{CH}_2)_2$; XVI. $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_1R_2 = (\text{CH}_2)_2$; XVII. $R = \text{CH}_3$,
 $R_1R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; XVIII. $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_1R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; XIX. $R = \text{C}_6\text{H}_5$,
 $R_1 = R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; XX. $R = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$; XXII. $R = \text{CH}_3$; XXIII. $R = \text{C}_6\text{H}_5$;
 XXIV. $R = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = \text{H}$; XXV. $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_1 = R_2 = \text{H}$; XXVI. $R = \text{CH}_3$,
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; XXVII. $R = \text{CH}_3$, $R_1R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$;
 XXVIII. $R = \text{CH}_3$, $R_1R_2 = (\text{CH}_2)_2$.

В ПМР спектрах соединений XXII, XXIII сигналы протонов аминогруппы проявляются в виде дублетов в области 7,9—8,2 м. д. Образование амидов приводит к появлению в ИК спектрах XXII—XXVIII характерных для аминогрупп поглощений в области 3100—3500 см^{-1} .

Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений. Установлено, что они эффективны только в отношении коразоловых судорог, предупреждая клонические судороги у 20—80% животных. Наиболее выражена активность у соединения IX, 50% эффективная доза его составляет 120 (92,3 ± 156) мг/кг при $P = 0,05$.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60» в CDCl_3 и DMCO-D_6 . ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системах: хлороформ—эфир, 3:2 (III, V, XVII); метанол—эфир, 1:2 (IV, VI, VII); этанол—вода—уксусная кислота 1:3:1 (IX, XXIV, XXV); бутанол—уксусная кислота—вода, 4:2:5 (XIII, XIX, XXVI—XXVIII); петролейный эфир—этилацетат, 2:1 (XII, XVI, XVIII, XX); этилацетат—хлороформ, 1:2 (X, XV); хлороформ—этилацетат—этанол, 1:1:2 (VIII, XIV); этанол—петролейный эфир, 1:3 (XI).

Метилирование 3-оксопирано[3,4-с]пиридинов I, II йодистым метилом. К смеси 0,05 моля соответствующего 3-оксопирано[3,4-с]пиридина

I, II, 5 мл 10% водного раствора гидроокиси калия и 160 мл ацетона, при перемешивании прибавляют по каплям 2,4 г (0,16 моля) йодистого метила. Смесь кипятят при перемешивании на водяной бане 2 ч. После охлаждения отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют этанолом. Получают смесь O-метилированных (III, IV) и N-метилированных (V, VI) продуктов с общим выходом 70,0%. Анализ с помощью ТСХ подтверждает наличие двух веществ. Величины R_f равны 0,40 и 0,82 (хлороформ—эфир, 3:2) для III и IV; 0,58 и 0,76 (метанол—эфир, 1:2) для IV и VI. Количественное соотношение O- и N-метилированных продуктов, определенное по интенсивности сигналов соответствующих метильных групп в ПМР спектрах равно 1:3 для III и V. Количество IV в смеси продуктов IV и VI незначительно.

1-Замещенные-5,6-дигидро-3-оксо-2,6,6-триметил-4-циан-8H-пирано/3,4-с/пиридины (V, VI). К раствору 0,01 моля соединений I, II в 50 мл 20% водного раствора гидроокиси калия при перемешивании прибавляют по каплям 10 мл диметилсульфата. Перемешивание продолжают еще 2 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

Аналогично из 0,01 моля I или II, 50 мл 20% водного раствора гидроокиси калия и 10 мл диметилсульфата при нагревании реакционной смеси до 100° в течение 4 ч получается смесь продуктов III, V или IV, VI с соотношением O- и N-метилированных изомеров—1:4.

1-Замещенные-6,6-диметил-5,6-дигидро-3-хлор-4-циан-8H-пирано/3,4-с/пиридины (VII, VIII). Смесь 0,1 моля соединений I, II и 150 мл хлорокиси фосфора кипятят с обратным холодильником 3 ч. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора досуха, к остатку при охлаждении ледяной водой и перемешивании прибавляют небольшими порциями 200 мл 10% гидроокиси калия. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из метанола (табл. 1, 2).

1-Замещенные-6,6-диметил-5,6-дигидро-3-метокси-4-циан-8H-пирано/3,4-с/пиридины (III, IV). К раствору метилата натрия, полученного из 0,004 моля натрия и 20 мл абс. метанола, прибавляют 0,0033 моля хлорнитрила VII, VIII. Смесь кипятят с обратным холодильником 17 ч. Отгоняют метанол, прибавляют 10 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

1-Замещенные-3-амино-6,6-диметил-5,6-дигидро-4-циан-8H-пирано/3,4-с/пиридины (IX, X). Смесь 0,05 моля хлорнитрила VII, VIII и 200 мл 20% спиртового раствора аммиака в стальной бомбе нагревают при 180° 18 ч. После охлаждения отгоняют растворитель. К остатку прибавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из нитрометана (табл. 1, 2).

3-Аминозамещенные-6,6-диметил-5,6-дигидро-4-циан(карбамоил)-8H-пирано/3,4-с/пиридины (XI—XX, XXVII, XXVIII). Смесь 0,01 моля хлорпроизводных VII, VIII, XXII и 0,1 моля амина кипятят с обратным холодильником 6—7 ч. После охлаждения отгоняют избыток амина, к остатку прибавляют 20 мл этанола, выпавшие кристаллы

отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

4-Карбамоил-6,6-диметил-5,6-дигидро-1-фенил-3-этокси-8Н-пирано/3,4-с/пиридин (XXI). Смесь 2 г (0,007 моля) хлорнитрила VIII, 2,2 г (0,04 моля) гидроокиси калия и 27 мл 80% этанола кипятят 25 ч. После охлаждения к смеси добавляют 50 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Выход 1,6 г (73,4%), т. пл. 179—180°. R_f 0,76 (пиридин—эфир, 1:3). Найдено, %: С 70,02; Н 6,61; N 8,64. $C_{19}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 69,91; Н 6,79; N 8,57. ИК спектр, ν см⁻¹: 3360, 3180 (NH₂); 1640 (CO); 1570 (C=Cар). Спектр ПМР (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 7,2—7,8 м (7Н, C₆H₅, NH₂); 4,5 т (2Н, 8—CH₂); 4,3 к (2Н, J = 7 Гц, OCH₂CH₃); 2,6 т (2Н, 5—CH₂); 1,2 т (3Н, J = 7 Гц, OCH₂CH₃); 1,1 с (6Н, 2CH₃).

Таблица 1

Соединения III—XX, XXIV—XXVIII

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °С | Найдено, % | | | Брутто-формула | Вычислено, % | | | R_f |
|------------|----------|------------|------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|--------------|------|-------|-------|
| | | | С | Н | N | | С | Н | N | |
| III | 90 | 174—175 | 67,12 | 6,78 | 12,31 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ | 67,24 | 6,94 | 12,06 | 0,40 |
| IV | 98 | 137—138 | 73,21 | 5,98 | 9,36 | C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₂ | 73,44 | 6,16 | 9,51 | 0,58 |
| V | 68 | 264—265 | 67,08 | 6,71 | 11,87 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ | 67,24 | 6,94 | 12,06 | 0,82 |
| VI | 82 | 226—227 | 73,18 | 5,94 | 9,44 | C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₂ | 73,44 | 6,16 | 9,51 | 0,76 |
| VII | 92 | 120—121 | 60,70 | 5,55 | 11,60 | C ₁₂ H ₁₃ N ₂ OCl | 60,69 | 5,59 | 11,83 | 0,54 |
| VIII | 93 | 156—157 | 68,10 | 5,12 | 9,50 | C ₁₇ H ₁₃ N ₂ OCl | 69,34 | 5,06 | 9,37 | 0,71 |
| IX | 90 | 220—221 | 66,14 | 6,78 | 19,17 | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O | 66,33 | 6,95 | 19,34 | 0,65 |
| X | 95 | 194—195 | 72,87 | 5,94 | 14,99 | C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O | 73,09 | 6,13 | 15,04 | 0,60 |
| XI | 77 | 178—179 | 74,42 | 6,64 | 13,98 | C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O | 74,24 | 6,88 | 13,67 | 0,71 |
| XII | 69 | 154—155 | 78,10 | 6,39 | 11,05 | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O | 78,02 | 6,27 | 11,36 | 0,64 |
| XIII | 76 | 127—128 | 64,37 | 7,54 | 21,27 | C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O | 64,59 | 7,75 | 21,52 | 0,66 |
| XIV | 46 | 183—184 | 70,94 | 6,77 | 13,30 | C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ | 70,56 | 6,54 | 12,99 | 0,56 |
| XV | 82 | 106—107 | 71,21 | 7,97 | 14,40 | C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O | 71,54 | 8,12 | 14,72 | 0,79 |
| XVI | 81 | 126—127 | 76,20 | 7,40 | 12,21 | C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O | 76,05 | 7,25 | 12,08 | 0,70 |
| XVII | 77 | 125—126 | 67,01 | 7,22 | 14,57 | C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ | 66,87 | 7,36 | 14,62 | 0,58 |
| XVIII | 93 | 142—143 | 72,30 | 6,40 | 12,28 | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ | 72,18 | 6,63 | 12,01 | 0,76 |
| XIX | 37 | 250—251 | 81,20 | 6,21 | 9,10 | C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O | 81,01 | 6,36 | 9,13 | 0,61 |
| XX | 87 | 75—76 | 70,15 | 8,41 | 15,23 | C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O | 70,29 | 8,48 | 15,36 | 0,67 |
| XXIV | 54 | 222—223 | 61,14 | 7,31 | 17,93 | C ₁₂ H ₁₇ N ₄ O ₂ | 61,26 | 7,28 | 17,86 | 0,58 |
| XXV | 94 | 264—265 | 68,46 | 6,57 | 13,99 | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ | 68,67 | 6,44 | 14,12 | 0,68 |
| XXVI | 92 | 188—189 | 62,84 | 7,48 | 13,71 | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ | 62,92 | 7,59 | 13,75 | 0,65 |
| XXVII | 81 | 197—198 | 70,01 | 6,98 | 12,67 | C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ | 70,12 | 7,12 | 12,90 | 0,72 |
| XXVIII | 59 | 154—155 | 66,99 | 8,10 | 13,62 | C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ | 67,29 | 8,30 | 13,85 | 0,69 |

4-Карбамоил-6,6-диметил-5,6-дигидро-1-фенил-3-хлор-8Н-пирано/3,4-с/пиридин (XXIII). Смесь 1 г (0,0033 моля) хлорнитрила VIII, 1 г (0,018 моля) гидроокиси калия и 10 мл диоксиана кипятят в те-

ИК и ПМР спектры соединений III—XX, XXIV—XXVIII

| Соединение | ИКС, ν , см^{-1} | ПМР спектр, δ , м. д. |
|------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | 2 | 3 |
| III | 2230 (CN), 1590 (C=C ар.) | 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 4,1 с (3H, O-CH ₃); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 2,4 с (3H, CH ₃); 1,4 с (6H, 2CH ₃) |
| IV | 2240 (CN), 1590 (C=C ар.) | 7,3 с (5H, C ₆ H ₅); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 4,0 с (3H, OCH ₃); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| V | 2230 (CN), 1680 (CO), 1600 (C=C ар.) | 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,5 с (3H, N-CH ₃); 2,8 т (2H, 5-CH ₂), 2,2 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃). |
| VI | 2220 (CN), 1650 (CO), 1600 (C=C ар.) | 7,4 с (5H, C ₆ H ₅); 4,1 т (2H, 8-CH ₂); 3,2 с (3H, N-CH ₃); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| VII | 2230 (CN), 1580 (C=C ар.) | 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 2,6 т (2H, 5-CH ₂); 2,3 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃) |
| VIII | 2240 (CN), 1570 (C=C ар.) | 7,5 с (5H, C ₆ H ₅); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 2,9 т (2H, 5-CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| IX | 3160, 3320, 3380 (NH ₂), 2230 (CN), 1660 (NH деф.) | 6,5 с (2H, NH ₂); 4,5 т (2H, 8-CH ₂); 2,6 т (2H, 5-CH ₂); 2,2 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃) |
| X | 3140, 3270, 3460 (NH ₂), 2220 (CN), 1640 (NH деф.) | 7,5 с (5H, C ₆ H ₅); 6,7 с (2H, NH ₂); 4,5 т (2H, 8-CH ₂); 2,7 т (2H, 5-CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XI | 3390 (NH), 2210 (CN) 1590 (C=C ар.) | 7,3 с (5H, C ₆ H ₅); 4,5—4,7 м (4H, 2CH ₂); 2,6 т (2H, 5-CH ₂); 2,1 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃) |
| XII | 3370 (NH), 2220 (CN), 1580 (C=C ар.) | 7,3—7,5 м (10H; 2C ₆ H ₅); 5,5 т (1H, $J=7$ Гц, NH); 4,6—4,8 м (4H, 2CH ₂); 2,8 т (2H, CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XIII | 3120, 3200, 3360 (NH ₂ , NH) 2220 (CN), 1600 (C=C ар.) | 6,7 т (1H, $J=6$ Гц, NH); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,5 м (2H, CH ₂); 2,6—2,8 м (4H, 2CH ₂); 2,2 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃) |
| XIV | 3060—3380 (NH, OH), 2220 (CN), 1600 (C=C ар.) | 7,5 с (5H, C ₆ H ₅); 6,8 м (1H, NH); 4,7 м (1H, OH); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,6 м (4H, 2CH ₂); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XV | 2220 (CN), 1600 (C=C ар.) | 4,5 т (2H, 8-CH ₂); 3,3—3,6 м (4H, 2CH ₂); 2,5 т (2H, 5-CH ₂); 2,1 с (3H, CH ₃); 1,3—1,6 м (6H, 3CH ₂); 1,1 с (6H, 2CH ₃) |
| XVI | 2220 (CN), 1600 (C=C ар.) | 7,4 с (5H, C ₆ H ₅); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,5—3,8 м (4H, 2CH ₂); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 1,5—1,8 м (6H, 3CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |

| 1 | 2 | 3 |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| XVII | 2220 (CN), 1570 (C=C ар.) | 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,5—3,9 м (8H, 4CH ₂); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 2,3 с (3H, CH ₃); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XVIII | 2230 (CN), 1610 (C=C ар.) | 7,6 с (5H, C ₆ H ₅); 4,7 т (2H, 8-CH ₂); 3,6—4,0 м (8H, 4CH ₂); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XIX | 2230 (CN), 1600 (C=C ар.) | — |
| XX | 2210 (CN), 1580 (C=C ар.) | 4,4 т (2H, 8-CH ₂), 3,5 к (4H, J=7 Гц, 2CH ₂ CH ₂); 2,5 т (2H, 5-CH ₂); 2,1 с (3H, CH ₃); 1,1 с (6H, 2CH ₃); 1,0 т (6H, J=7 Гц, 2CH ₂ CH ₂) |
| XXIV | 3150, 3360, 3460 (NH ₂), 1660 (CO), 1620 (NH деф.) 1570 (C=C ар.) | 7,7 с (2H, NH ₂); 5,6 с (2H, NH ₂); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 2,7 т (2H, 5-CH ₂); 2,2 с (3H, CH ₃); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XXV | 3170, 3315, 3480 (NH ₂), 1680 (CO), 1640 (NH деф.), 1580 (C=C ар.) | 7,6—7,9 д (2H, NH ₂); 7,5 с (5H, C ₆ H ₅); 5,7 с (2H, NH ₂); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 2,7 т (2H, 5-CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XXVI | 3180, 3360, 3420 (NH, NH ₂), 1680 (CO), 1580 (C=C ар.) | 7,3 с (5H, C ₆ H ₅); 5,9—6,1 м (3H, NH, NH ₂); 4,6 д (2H, CH ₂ C ₆ H ₅); 4,5 т (2H, 8-CH ₂); 2,7 т (2H, 5-CH ₂); 2,2 с (3H, CH ₃); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XXVII | 3250, 3305, 3410 (NH ₂), 1680 (CO), 1600 (C=C ар.) | 6,6 д (2H, NH ₂); 4,7 т (2H, 8-CH ₂); 3,7—4,0 м (4H, 2CH ₃); 3,2—3,5 м (4H, 2CH ₃); 2,9 т (2H, 5-CH ₂); 2,3 с (3H, CH ₃); 1,3 с (6H, 2CH ₃) |
| XXVIII | 3160, 3280, 3360 (NH ₂), 1680 (CO), 1610 (C=C ар.) | 6,7 д (2H, NH ₂); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,1—3,4 м (4H, 2CH ₃); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 2,2 с (3H, CH ₃); 1,5—1,8 м (6H, 3CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃) |

чение 42 ч. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 10 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Выход 0,8 г (75,5%), т. пл. 224—225° (этанол). R_f 0,57 (бутанол—уксусная кислота—вода, 4:1:5). Найдено, %: С 64,58; Н 5,54; N 8,91; Cl 11,10. C₁₇H₁₇N₂O₂Cl. Вычислено, %: С 64,44; Н 5,40; N 8,83; Cl 11,19. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3190, 3340 (NH₂); 1680 (CO); 1620 (NH₂ деф.); 1580 (C=C ар.). ПМР спектр (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7,9—8,2 д (2H, NH₂); 7,6 с (5H, C₆H₅); 4,7 т (2H, 8-CH₂); 2,9 т (2H, 5-CH₂); 1,2 с (6H, 2CH₃).

4-Карбамоил-5,6-дигидро-1,6,6-триметил-3-хлор-8H-пирано[3,4-с]пириндин (XXII). К смеси 4,1 г (0,017 моля) хлорнитрила VII, 0,9 г (0,023 моля) гидроокиси натрия, 3,6 мл воды и 27,3 мл метанола при перемешивании прибавляют по каплям 4 мл 30% перекиси водорода. Смесь перемешивают при 20° в течение 18 ч, затем нагревают на кипящей водяной бане 2 ч. Отгоняют растворитель, прибавляют 30 мл

воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Выход 3,1 г (70,3%), т. пл. 226—227° (этанол). R_f 0,56 (этанол—хлороформ, 5:8). Найдено, %: С 56,72; Н 5,84; N 10,84; Cl 13,84. C₁₂H₁₅N₂O₂Cl. Вычислено, %: С 56,58; Н 5,93; N 10,99; Cl 13,91. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3150, 3350 (NH₂); 1680 (CO); 1630 (NH₂ деф.); 1580 (C=Cар). ПМР спектр (ДМСО-Д₆), δ, м. д.: 7,6—8,0 д (2Н, NH₂); 4,6 т (2Н, 8—CH₂); 2,6 т (2Н, 5—CH₂); 2,2 с (3Н, CH₃); 1,2 с (6Н, 2CH₃).

1,3-Дизамещенные 4-карбамоил-6,6-диметил-5,6-дигидро-8Н-пирано/3,4-с/пиридины (XXIV—XXVI). Смесь 0,01 моля аминонитрила IX—XI, 80 мл 20% водного раствора гидроокиси калия и 20 мл этанола кипятят 24 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

ԳԻՐԱՆՈ (3,4-С) ԳԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՇԱՐՔԻ 3-ԱՄԻՆՈԱՆՈՒՆՏԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՑՆՈՒՄԱՑԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ս. Ն. ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ Ե Բ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Մեթիլացման ռեակցիայով ուսումնասիրված է 3-օքսոպիրանո (3,4-) պիրիդիններում լակտամ-լակտիմային տաուտոմերիան: Նրանց քլորածանցյալների փոխազդեցությամբ տարբեր ամինների հետ սինթեզված են համապատասխան ամինածանցյալներ: Ուսումնասիրված է սինթեզված միացությունների հակացնցումային ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF THE 3-AMINODERIVATIVES OF PYRANO/3,4-c/PYRIDINES

Ye. G. PARONIKIAN, S. N. SIRAKANIAN, A. S. NORAVIAN
and R. G. PARONIKIAN

The reaction of methylation of 3-oxopyrano/3,4-c-pyridines has been studied. By the interaction of their chloro-derivatives with some amines the corresponding 3-amino-derivatives have been synthesized. The anticonvulsant activity of the obtained compounds has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Negwer M.* — Organic-chemical drugs and their synonyms, Berlin, Akad. Verlag-1987, v. 1, p. 48, 261, 334, 775.
2. *Paronikian E. G., Strakanian S. N., Noravian A. S.* — Abstracts Fifth Fecnem Conference on Heterocycles in bioorganic chemistry, Czechoslovakia, 1988, p. 18.
3. *Пакег Л.* — Основы современной химии гетеродиклических соединений. М., Мир, 1971, с. 221.
4. *Dou H. J.-M., Hassanaly P., Metzger J.* — J Heterocycl. Chem., 1977. v. 1, № 2, p. 321.