

**СИНТЕЗ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3,4-*c*]ПИРИДИНОВ
И ПИРАНО[4',3':4,5]ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ**

Е. Г. ПАРОНИКЯН, Ш. Ш. ДАШЯН* и А. С. АРУТЮНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
*E-mail: shdashyan@gmail.com

Разработаны одnoreакторные методы получения производных 7-арилзамещенных-6-амино-пирано[3,4-*c*]пиридин-8-тионов и соответствующих пирано[3,4-*c*]пиридин-8-онов. Изучено взаимодействие тетрагидропиран-4-онов с малонитрилом и арилизоцианатами, а также взаимодействие пирано[3,4-*c*]пиридин-8-тионов с диметилсульфатом и метанольным раствором гидроксида калия, приводящее к образованию соответствующих пирано[3,4-*c*]пиридин-8-онов. На основе последних синтезированы производные новой гетеросистемы – пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидина.

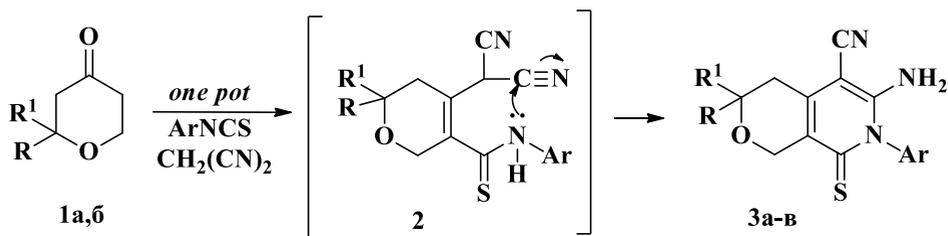
Библ. ссылок 9.

Производные пирано[3,4-*c*]пиридинов, в основном выделенные из растений, проявляют гипотензивное, противосудорожное и противовоспалительное действие [1-3]. Синтетические методы их получения довольно ограничены. В то же время производные пиридо[2,3-*d*]пиримидинов интересны как в химическом плане, так и в качестве биологически активных соединений [4-7]. Производные же трициклической гетеросистемы – пирано-[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидина в литературе не описаны.

Исходя из вышеизложенного, нами разработаны методы получения новых производных пирано[3,4-*c*]пиридинов и пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидинов на их основе.

В качестве исходных соединений для синтеза служили тетрагидропиран-4-оны 1а,б [8]. Взаимодействием последних с малонитрилом и арилизоцианатами одnoreакторным методом синтезированы пиридинтионы 3а,б. Предполагается, что реакция протекает через промежуточное образование аддукта 2 (схема 1).

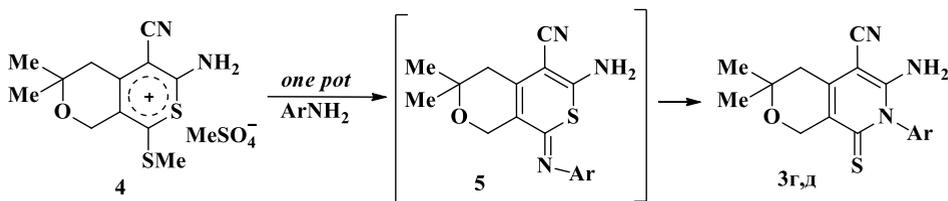
Схема 1



R = Me, R¹ = Et (1a, 3a); RR¹ = CH(Me)₂ (1б, 3б,в); Ar = C₆H₅ (3а); Ar = 4-Me-C₆H₄ (3б); Ar = 3-Me-C₆H₄ (3в).

Аналогичные соединения 3г,д получены взаимодействием метосульфата 6-амино-8-тио-метилпирано[3,4-с]тиопирилия 4 [9] с замещенными анилинами. Как показано в работе [9], в качестве промежуточного соединения образуются иминосоединения 5, которые в присутствии триэтиламина подвергаются перегруппировке с образованием пиридинтионов 3г,д (схема 2).

Схема 2

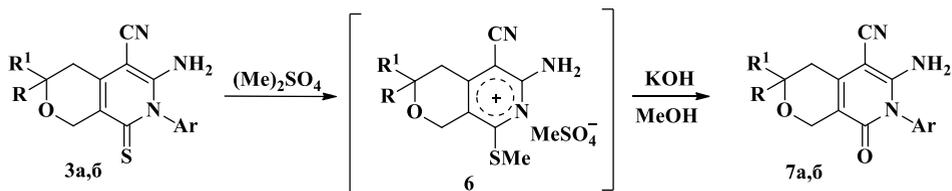


Ar = 4-COMe-C₆H₄ (3г); Ar = 4-COOEt-C₆H₄ (3д).

В ИК спектрах соединений 3а-д присутствуют полосы поглощения, характерные для нитрильной группы в области 2215-2220, аминной группы – 3250-3460, тионной группы – 1120-1150 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектрах сигналы протонов NH₂ группы проявляются в области 6.44-7.59 м.д.

Для получения 7-арилзамещенных-6-аминопиридин-8-онов 7а,б разработан однореакторный метод, суть которого заключается во взаимодействии тионов 3а,б с диметилсульфатом и обработке пиридиниевых солей 6 метанольным раствором гидроксида калия, без выделения последних (схема 3).

Схема 3

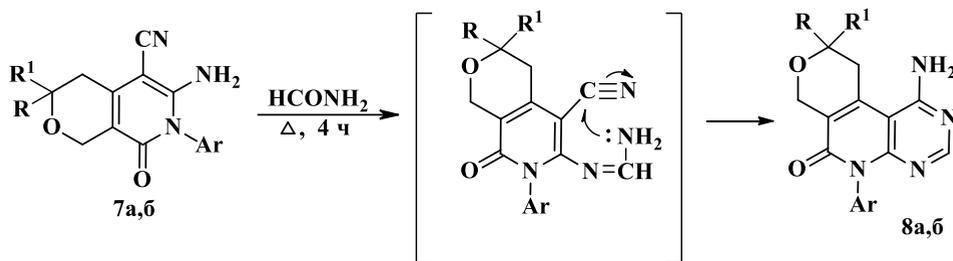


R = Me, R¹ = Et, Ar = C₆H₅ (7a); RR¹ = CH(Me)₂, Ar = 4-Me-C₆H₄ (7б)

В ИК спектрах соединений 7а,б присутствуют полосы поглощения СО группы – в области 1660, CN группы – 2210, NH₂ группы – 3250-3430 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н последних сигналы протонов NH₂ групп наблюдаются в виде уширенных синглетов при 6.21 и 6.19 м.д..

Конденсацией соединений 7 а,б с формамидом синтезированы 5-оксо-6-арилпиридо 2,3- пиримидины 8 а,б по схеме 4.

Схема 4



R = Me, R¹ = Et, Ar = C₆H₅ (8a); RR¹ = CH(Me)₂, Ar = 4-Me-C₆H₄ (8б)

В ИК спектрах соединений 8 а,б имеются полосы поглощения в области 3350-3420 и 1650 см⁻¹ характерные для NH₂ и СО-групп соответственно и отсутствуют полосы поглощения характерные для нитрильной группы. В спектре ЯМР ¹Н синглеты протонов СН в пиридиновом кольце находятся в области 7.97 и 7.94 м.д., а NH₂ группы при 6.97 и 6.86 м.д.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "NicolatAwatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С получены на приборе Varian "Mercury 300WX" с рабочими частотами 300.088 и 75.465 МГц, растворитель–ДМСО-*d*₆-ССl₄ (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике "Voetius".

Общая методика получения 7-арилзамещенных 6-аминопирано [3,4-с]пиридин-8-тионов (3а-в). Смесь 0,01 моля пиранона 1 а,б,

0,01 моля малонитрила, 0,01 моля арилизоотиоцианата, 2 мл ДМФА и 1 мл триэтиламина нагревают 1 ч при 50°C. После охлаждения к смеси прибавляют 10 мл метанола. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола.

6-Амино-3-этил-3-метил-7-фенил-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3а). Выход 71.4%, т. пл. 255-256°C. Найдено, %: С 66.55; Н 5.81; N 12.78; S 9.72. C₁₈H₁₉N₃OS. Вычислено, %: С 66.43; Н 5.88; N 12.91; S 9.85. Спектр ЯМР ¹H, TM, м.д., Гц: 1.00 (т, 3H, CH₂CH₃, J = 7.5); 1.23 (с, 3H, CH₃); 1.46-1.79 (м, 2H, CH₂CH₃); 2.48 (д, 2H, 4-CH₂, J = 17.1); 4.37 (д, 2H, 1-CH₂, J = 17.1); 6.45 (ш, 2H, NH₂); 7.13 – 7.21 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.47 – 7.70 (м, 3H, 3CH_{Ar}).

6-Амино-3-изопропил-7-(4-метилфенил)-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3б). Выход 65.2%, т. пл. 242-243°C. Найдено, %: С 67.38; Н 6.17; N 12.25; S 9.53. C₁₉H₂₁N₃OS. Вычислено, %: С 67.23; Н 6.24; N 12.38; S 9.45. Спектр ЯМР ¹H, TM, м.д., Гц: 1.03 (д, 3H, CH₃, J = 6.8); 1.04 (д, 3H, CH₃, J = 6.8); 1.82 (окт, 1H, CHCH₃, J = 6.8); 2.42-2.63 (м, 2H, 4-CH₂); 2.46 (с, 3H, CCH₃); 3.26 (ддд, 1H, 3-CH, ¹J = 10.2, ²J = 6.4, ³J = 3.5); 4.17 (дт, 1H, OCH₂, ¹J = 15.7, ²J = 1.8); 4.69 (д, 1H, OCH₂, J = 15.7); 6.44 (ш, 2H, NH₂); 6.99 – 7.04 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.36 – 7.41 (м, 2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, TM_c, м.д.: 17.8; 20.8; 29.3; 32.0; 67.2; 77.1; 78.4; 115.1; 124.1; 127.5; 127.8; 130.6; 130.7; 134.9; 138.5; 142.3; 153.9 (C=S).

6-Амино-3-изопропил-7-(3-метилфенил)-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3в). Выход 75.2%, т. пл. 237-238°C. Найдено, %: С 67.09; Н 6.31; N 12.23; S 9.52. C₁₉H₂₁N₃OS. Вычислено, %: С 67.23; Н 6.24; N 12.38; S 9.45. Спектр ЯМР ¹H, TM, м.д., Гц: 1.02 (д, 3H, CH₃, J = 6.7); 1.04 (д, 3H, CH₃, J = 6.7); 1.80 (окт, 1H, CHCH₃, J = 6.7); 2.40-2.61 (м, 2H, 4-CH₂); 2.45 (с, 3H, CCH₃); 3.24 (ддд, 1H, 3-CH, ¹J = 10.2, ²J = 6.5, ³J = 3.5); 4.13 (дт, 1H, OCH₂, ¹J = 15.7, ²J = 1.8); 4.65 (д, 1H, OCH₂, J = 15.7); 6.46 (ш, 2H, NH₂); 6.95 – 7.01 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.34 – 7.47 (м, 3H, 3CH_{Ar}).

Общая методика получения 7-арилзамещенных 6-аминопирано[3,4-с]пиридин-8-тионов (3 г, д). Смесь 0,01 моля тиопирилиевой соли 4, 0,05 моля соответствующего анилина и 1 мл триэтиламина в 20 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 1 ч. После охлаждения к смеси прибавляют 50 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола.

7-(4-Ацетилфенил)-6-амино-3,3-диметил-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3г). Выход 68.2%, т. пл. 260-261°C. Найдено, %: С 64.65; Н 5.48; N 11.72; S 9.18. C₁₉H₁₉N₃O₂S. Вычислено, %: С 64.57; Н 5.42; N 11.89; S 9.07. Спектр ЯМР ¹H, TM, м.д., Гц: 1.30 (с, 6H, C(CH₃)₂); 2.58 (с, 2H, 4-CH₂); 2.67 (с,

3H, CCH₃); 4.38 (с, 2H, 1-CH₂); 6.74 (ш, 2H, NH₂); 7.23-7.34 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 8.12-8.18 (м, 2H, 2CH_{Ar}).

Этил 4-(6-амино-5-циано-3,3-диметил-8-тиоксо-4,8-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-7(3H)-ил)бензоат (3д). Выход 67.8%, т. пл. 284-285°C. Найдено, %: С 62.51; Н 5.46; N 10.88; S 8.27. C₂₀H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: С 62.64; Н 5.52; N 10.96; S 8.36. Спектр ЯМР ¹H, TM, м.д., Гц: 1.26 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1.37-1.42 (м, 3H, CH₃); 2.41 (с, 2H, 4-CH₂); 4.27-4.36 (м, 2H, OCH₂); 4.43 (с, 2H, 1-CH₂); 6.82-6.90 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.59 (ш, 2H, NH₂); 7.96-8.08 (м, 2H, 2CH_{Ar}).

Общая методика получения 7-арилзамещенных 6-аминопирано[3,4-с]пиридин-8-онов (7 а,б). Смесь 0,01 моля пиридинтиона 3 а,б и 1,5г (0,012 моля) диметилсульфата нагревают 10 мин при 100-110°C. После охлаждения к смеси прибавляют раствор 1,2 г едкого калия в 30 мл метанола. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч. Затем к смеси добавляют 20 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из нитрометана.

6-Амино-3-этил-3-метил-8-оксо-7-фенил-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (7а). Выход 83.2%, т. пл. 276-278°C. Найдено, %: С 69.86; Н 6.26; N 13.62. C₁₈H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 69.88; Н 6.19; N 13.58. Спектр ЯМР ¹H, TM, м.д., Гц: 0.98 (т, 3H, CH₂CH₃, J = 7.4); 1.24 (с, 3H, CH₃); 1.45-1.78 (м, 2H, CH₂CH₃); 2.44 (д, 2H, 4-CH₂, J = 17.1); 4.23 (д, 2H, 1-CH₂, J = 17.1); 6.21 (уш.с, 2H, NH₂); 7.11 – 7.14 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.45 – 7.62 (м, 2H, 2CH_{Ar}).

6-Амино-3-изопропил-7-(4-метилфенил)-8-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (7б). Выход 81.3%, т. пл. 273-274°C. Найдено, %: С 70.48; Н 6.46; N 12.94. C₁₉H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 70.57; Н 6.55; N 12.99. Спектр ЯМР ¹H, TM, м.д., Гц: 1.02 (д, 3H, CH₃, J = 6.6); 1.03 (д, 3H, CH₃, J = 6.6); 1.81 (окт, 1H, CHCH₃, J = 6.6); 2.33-2.54 (м, 2H, 4-CH₂); 2.45 (с, 3H, CCH₃); 3.20-3.29 (м, 1H, 3-CH); 4.16 (дт, 1H, OCH₂, ¹J = 15.0, ²J = 2.2); 4.46 (д, 1H, OCH₂, J = 15.0); 6.19 (с, 2H, NH₂); 7.04 – 7.10 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.33 – 7.39 (м, 2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, TM, м.д.: 17.8; 17.9; 20.7; 29.0; 32.0; 63.8; 70.2; 77.5; 110.9; 116.0; 128.0; 128.1; 130.3 (2C); 131.4; 138.5; 144.5; 154.2; 158.1 (C=O).

Общая методика получения 10-аминопиридо[2,3-d]пиримидинов (8 а,б). Смесь 0,01 моля соединения 7 а,б и 30 мл формамида кипятят с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из ДМФА.

1-Амино-9-этил-9-метил-5-фенил-5,7,9,10-тетрагидро-6H-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-он (8а). Выход 76.7%, т.пл. 324-325°C. Найдено, %: С 67.90; Н 6.06; N 16.78. C₁₉H₂₀N₄O₂. Вычисле-

но, %: С 67.84; Н 5.99; N 16.66. Спектр ЯМР ^1H , $^{\text{TM}}$, м.д., Гц: 0.99 (т, 3Н, CH_2CH_3 , $J = 7.4$); 1.22 (с, 3Н, CH_3); 1.49-1.76 (м, 2Н, CH_2CH_3); 2.86 (уш.д, 1Н, 10- CHH , $J = 17.3$); 3.03 (уш.д, 1Н, 10- CHH , $J = 17.3$); 4.41 (уш.д, 1Н, 7- CHH , $J = 17.8$); 4.45 (уш.д, 1Н, 7- CHH , $J = 17.8$); 6.97 (уш.с, 2Н, NH_2); 7.07-7.13 (м, 2Н, 2CH_{Ar}); 7.37-7.51 (м, 3Н, 3CH_{Ar}); 7.97 (с, 1Н, 3-СН).

1-Амино-9-изопропил-5-(4-метилфенил)-5,7,9,10-тетрагидро-6Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-он (86). Выход 75.8%, т.пл. 315-316°C. Найдено, %: С 68.62; Н 6.46; N 15.88. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.55; Н 6.33; N 15.99. Спектр ЯМР ^1H , $^{\text{TM}}$, м.д., Гц: 1.06 (д, 5Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.7$); 1.80-1.96 (м, 1Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.45 (с, 3Н, CCH_3); 2.83 (уш.д, 1Н, 10- CHH , $J = 16.3$); 3.05-3.24 (м, 2Н, 9-СН и 10- CHH); 4.35 (уш.д, 1Н, 7- CHH , $J = 17.0$); 4.69 (уш.д, 1Н, 7- CHH , $J = 17.0$); 6.86 (уш. с, 2Н, NH_2); 6.93 – 6.98 (м, 2Н, 2CH_{Ar}); 7.23 – 7.28 (м, 2Н, 2CH_{Ar}); 7.94 (с, 1Н, 3-СН). Спектр ЯМР ^{13}C , $^{\text{TM}}$, м.д.: 17.7; 18.1; 20.7; 30.1; 31.9; 65.0; 77.9; 97.4; 124.0; 128.2 (2СН); 128.8 (2СН); 134.1; 136.4; 140.3; 154.6; 155.2; 159.2; 160.4.

Часть исследований выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке РА в рамках научного проекта №20TTSG-1D011.

ՊԻՐԱՆՈ[3,4-с] ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՊԻՐԱՆՈ [4',3':4,5]ՊԻՐԻԴՈ [2,3-d] ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱՄԻՆՈԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Շ. Շ. ԴԱՇԻԱՆ և Ա. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Մշակված են 7-արիլտեղակալված 6-ամինոպիրանո[3,4-с]պիրիդին-8-թիոնների և արիլտեղակալված 6-ամինոպիրանո[3,4-с]պիրիդին-8-ոների սինթեզի մեթոդներ տես-րահիդրոպիրան-4-ոների փոխազդեցությամբ մալոնոնիտրիլի և արիլգոթիոցիանատների հետ: Ուսումնասիրված է պիրանո[3,4-с]պիրիդին-8-թիոնների ռեակցիան դիմեթիլ-սուլֆատի և կալիումի հիդրոքսիդի մեթանոլային լուծույթի հետ, որի արդյունքում ստացվել են պիրանո[3,4-с]պիրիդին-8-ոներ: Վերջիններև հիման վրա սինթեզվել են նոր հետերոցիկլիկ համակարգի պիրանո[4',3':4,5]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդինի ածանց-յալներ:

SYNTHESIS OF AMINO DERIVATIVES OF PYRANO[3,4-c]PYRIDINES AND PYRANO[4',3':4,5]PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINES

E. G. PARONIKYAN, Sh. Sh. DASHYAN and A. S. HARUTYUNYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: shdashyan@gmail.com

One-pot methods for the synthesis of derivatives of 7-aryl-substituted-6-aminopyrano[3,4-c]pyridine-8-thiones and aryl-substituted 6-aminopyrano[3,4-c]pyridine-8-ones have been developed by interaction of tetrahydropyran-4-ones with

malononitrile and aryl isothiocyanates. The reaction of pyrano[3,4-c]pyridine-8-thiones with methanolic solution of dimethylsulfate and potassium hydroxide to obtain pyrano[3,4-c]pyridine-8-ones was investigated. Based on the latter, derivatives of a new heterocyclic system – pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidine have been synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Рахматулаев Т.Ю., Ахрамов С.Т., Юнусов С.Ю.* // Химия природ.соед., 1969, т.5, с.608.
- [2] *Bhattachaga S.K., Ghosal S., Chadhuri R.K., Sharma P.V.* // J.Pharm.sci, 1974, v.63, p.1341.
- [3] *Mansoor A., Samad A., Zardi M.I., Atab K.* // Pharm.Pharmacol. Commun., 1998, v.4, p.229.
- [4] *Jubete G., Puig de la Bellacasa R., Estrada R., Teixido J., Barrell J.I.* // Molecules, 2019, v. 24 (22), p.4161.
- [5] *Camarasa M., Puig de la Bellacasa R. Gonzalez A.L., Ondondo R., Estrada R., Franco S., Badia R., Este J., Martinez M.A., Teixido J.* // J.Med.Chem. 2016, v.115, p.463.
- [6] *Sakamoto T., Kogo Y., Hikota M., Mochida H., Kikkawa K.* // Biorg.Med.Chem.Lett., 2015, v.25, p.1431.
- [7] *Eduviganti R., Wang Q., Tavares C.D.J., Chitjian C.A., Bachman J.L., Ren P., Anslyn E.V., Dalby K.N.* // Biorg.Med.Chem. 2014, v.22, p.4910.
- [8] *Назаров И.Н., Торгов И.В., Терехова Д.Н.* // Изв.АН СССР ОХН, 1943, с.50.
- [9] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С.* // Хим.ж.Армении, 1995, т. 48(1-3), с.132.