

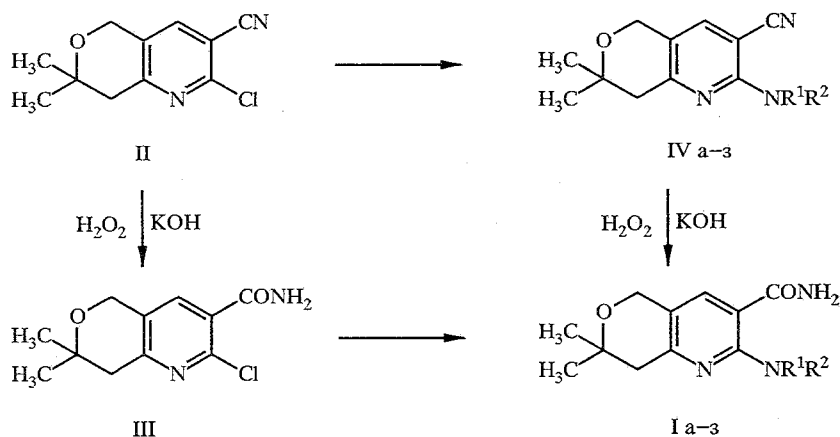
В. В. Дабаева, С. Г. Пилосян, А. С. Нораян

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ
ДИГИДРО-5Н-ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРИДИН-3-КАРБАМИДОВ
И -3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Установлены оптимальные условия гидролиза 2-амино-3-цианопроизводных дигидропиранопиридинов, приводящие к замещенным дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновым кислотам. Разработаны удобные методы синтеза 3-карбамоилпроизводных замещенных дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридинов из соответствующих 2-хлорцианопроизводных двумя путями.

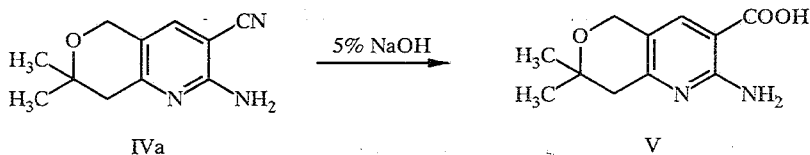
С целью поиска биологически активных соединений в ряду конденсированных производных новых гетероциклических систем, содержащих в своей структуре пиридиновое кольцо, предпринят синтез замещенных дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбамидов и -3-карбоновых кислот, являющихся конденсированными аналогами биологически активных 2-аминоникотинамидов и 2-аминоникотиновых кислот [1, 2].

Синтез целевых амидов (Ia—з) осуществлен двумя путями: а) превращением полученного нами ранее 2-хлор-3-цианодигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридина (II) [3] при действии перекиси водорода в присутствии едкого кали в 3-карбамоил-2-хлорпроизводное (III) и дальнейшим введением последнего в реакцию нуклеофильного замещения с первичными и вторичными аминами; б) неполным гидролизом полученных из соединения II 2-NR¹R²-нитрилов (IVa—з) перекисью водорода в щелочной среде. При этом второй метод имеет преимущество перед первым, так как обеспечивает более выгодные выходы искомых аминоксидов Ia—з.

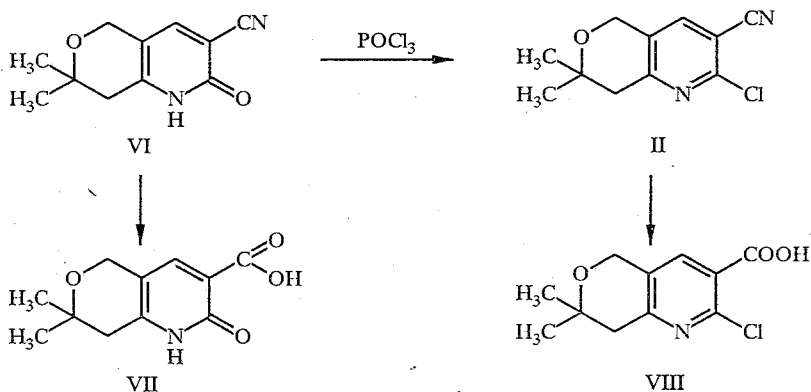


1, IV a R¹=R²=H; б R¹=H, R²=CH₃; в R¹=H, R²=C₂H₅; г R¹=H, R²=*i*-C₃H₇; д R¹=H, R²=CH₂C₆H₅; е R¹=R²=CH₃; ж R¹+R²=-(CH₂)₅-; з R¹+R²=-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-

С целью синтеза дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновых кислот были изучены возможности гидролиза нитрилов IVa—е 5% водным раствором едкого натра. Однако в указанных условиях только 2-амино-3-цианодигидропирано[4,3-*b*]пиридин IVa омылялся полностью с образованием аминокислоты (V), в то время как гидролиз аминонитрилов IVб—е останавливался на стадии образования промежуточных амидов Iб—е.



Все попытки превращения аминонитрилов IVб—е в соответствующие кислоты как в силинокислых средах (конц. HCl, H₂SO₄), так и в концентрированных растворах едкого натра не увенчались успехом. Вероятно, это связано со значительным снижением реакционной способности образующегося амида вследствие влияния как электронного, так и стерического эффектов алкильных заместителей в аминогруппе. В пользу этого предположения говорят и примеры успешного омыления соединений, содержащих электроакцепторные группы в положении 2 пиридинового кольца. Так, 2-оксо-3-цианодигидро-5Н-пирано-пиридин (VI) [3] и 2-хлорпроизводное II в указанных выше условиях были переведены в соответствующие 3-карбоновые кислоты (VII и VIII) с высокими выходами.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР получены на приборе Varian T-60, масс-спектры — на приборе MX-1303 с ионизирующим напряжением 70 эВ. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, проявитель — пары йода.

Данные элементного анализа синтезированных соединений I, IV, V, VII, VIII соответствуют расчетным.

Характеристики соединений I, IV, V, VII, VIII приведены в таблице.

7,7-Диметил-2-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбамид (III). К смеси 2,2 г (0,01 моль) нитрила II и 0,6 г (0,01 моль) едкого кали в 25 мл абсолютного этанола при перемешивании и 60...70 °С добавляют по каплям в течение 30 мин 30 мл 30% раствора перекиси водорода. Полученную смесь выдерживают при той же температуре 1 ч, затем растворитель отгоняют, кристаллический остаток промывают водой, эфиром и высушивают. ИК спектр: 1550, 1590, 1620 (аром.), 1660 (C=O, амид.), 3180, 3359 см⁻¹ (NH₂). Спектр ПМР (DMSO-D₆), м. д.: 7,93 (1H, уш. с, CH), 7,63 (2H, с, NH₂), 4,70 (2H, т, 5-CH₂), 2,73 (2H, т, 8-CH₂), 1,23 (6H, с, 7-(CH₃)₂). Выход 2,2 г.

2-NR¹R²-7,7-Диметил-3-циано-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин (IVа—з). А. Реакционную смесь, состоящую из 0,01 моль хлорида II и 20 мл 25% спиртового раствора амина, выдерживают в стеклянной ампуле на водяной бане при 90 °С 18 ч. Затем растворитель отгоняют, к остатку добавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол—вода.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	R_f (система)	Выход, % (методика)
Ia	$C_{11}H_{15}N_3O_2$	252...253	0,53 (этилацетат—петролейный эфир—метанол, 5 : 1 : 4)	56(A), 72(B)
Iб	$C_{12}H_{17}N_3O_2$	203...204	0,75 (пиридин—бутанол, 1 : 2)	40(A), 65(B), 50(Г)
Iв	$C_{13}H_{19}N_3O_2$	218...220	0,77 (пиридин—бутанол, 1 : 2)	43(A), 57(B), 44(Г)
Iг	$C_{14}H_{21}N_3O_2$	220...221	0,73 (хлороформ—метанол, 4 : 5)	41(A), 59(B), 46(Г)
Id	$C_{18}H_{21}N_3O_2$	175...176	0,70 (этилацетат—метанол, 5 : 4)	53(B), 77(B), 46(Г)
Ie	$C_{19}H_{19}N_3O_2$	195...196	0,67 (хлороформ—метанол, 1 : 5)	47(A), 70(B), 49(Г)
Iж	$C_{15}H_{21}N_3O_3$	193...194	0,66 (пиридин—бутанол, 1 : 2)	50(B), 74(B)
Iз	$C_{16}H_{23}N_3O_2$	196...197	0,76 (пиридин—бутанол, 1 : 2)	75(B), 85(B)
III	$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$	178...179	0,70 (пиридин—бутанол, 1 : 2)	91
IVa	$C_{11}H_{13}N_3O$	222...223	0,51 (этилацетат—петролейный эфир, 5 : 2)	51
IVб	$C_{12}H_{15}N_3O$	113...114	0,74 (этилацетат—петролейный эфир, 1 : 1)	34
IVв	$C_{13}H_{17}N_3O$	118...119	0,78 (этилацетат—петролейный эфир, 1 : 1)	71
IVг	$C_{14}H_{19}N_3O$	122...123	0,71 (бензол—эфир, 3 : 1)	73
IVд	$C_{18}H_{19}N_3O$	118...119	0,79 (этилацетат—петролейный эфир, 3 : 5)	66
IVe	$C_{13}H_{17}N_3O$	86...87	0,80 (ацетон—хлороформ, 5 : 3)	90
IVж	$C_{15}H_{19}N_3O$	107...108	0,50 (этилацетат—петролейный эфир, 3 : 5)	82
IVз	$C_{16}H_{21}N_3O$	71...72	0,62 (этилацетат—петролейный эфир, 3 : 5)	61
V	$C_{11}H_{14}N_2O_3$	350	0,73 (хлороформ—метанол—ацетон, 4 : 5 : 1)	76
VII	$C_{11}H_{13}NO_4$	350	—	90
VIII	$C_{11}H_{12}ClNO_3$	170...172	0,76 (хлороформ—метанол, 1 : 5)	79

Б. Смесь, состоящую из 0,01 моль хлорида II и 0,02 моль амина в 20 мл абсолютного этанола, кипятят 18 ч и далее обрабатывают как описано в методике А. ИК спектр IVa—д: 1520, 1590, 1620 (аром.), 2230 (C=N), 3350...3380 cm^{-1} (NH). ИК спектр IVe—з: 1550, 1590 (аром.), 2230 cm^{-1} (C=N). Спектр ПМР IVa (пиридин-D₅): 7,50 (2H, уш. с, NH₂), 7,40 (1H, с, CH), 4,65 (2H, т, 5-CH₂), 2,77 (2H, т, 8-CH₂), 1,25 (6H, с, 7-(CH₃)₂). Спектр ПМР IVд (CD₂Cl₂): 7,28 (5H, с, C₆H₅), 4,57 м. д. (2H, д, CH₂C₆H₅). Химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от таковых в спектре соединения IVa. Масс-спектр IVa, m/z (%): 203(31) (M⁺), 188(12), 174(6), 146(34), 145(100), 119(5).

2-NR¹R²-7,7-Диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбамаиды (Ia—з). А. Продукты Ia—г, е получают по описанной выше методике А из хлорида III и соответствующего амина.

Б. Продукты Id, ж, з синтезируют по описанной выше методике Б из хлорида III и соответствующего амина.

В. Соединения Ia—з синтезируют аналогично хлориду III обработкой нитрилов IVa—з перекисью водорода в спиртовом растворе едкого кали.

Г. Смесь 0,01 моль нитрила IVб—е и 50 мл 5% водного раствора гидроокиси натрия кипятят 8 ч. После охлаждения кристаллы продукта Ib—е отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Во всех случаях (см. также методики А—Г) продукты реакции перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр Ia—д: 1500, 1580, 1620 (аром.), 1670 (C=O, амид.), 3190, 3350 cm^{-1} (NH, NH₂). ИК спектр Ie—з: 1510, 1560, 1620 (аром.), 1660 (C=O, амид.), 3150, 3350 cm^{-1} (NH₂). Спектр ПМР Ia (DMCO-D₆): 7,67 (1H, с, CH), 7,30 (4H, уш. с, 2NH₂), 4,52 (2H, т, 5-CH₂), 2,53 (2H, т, 8-CH₂), 1,20 м. д. (16H, с, 7-(CH₃)₂). Спектр ПМР Id (DMCO-D₆): 8,83 (1H, т, J = 5 Гц, NH), 7,76...7,08 (7H, м, NH₂, C₆H₅), 4,63 (2H, д, J = 5 Гц, CH₂C₆H₅). Спектр ПМР Iж (DMCO-D₆): 7,47 (2H, с, NH₂), 3,63 (4H, м, -CH₂-O-CH₂-), 3,22 (4H, м, -CH₂-N-CH₂-).

Химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от таковых в спектре соединения Ia. Масс-спектр Ia, m/z (%): 221(50) (M⁺), 163(44), 37(100).

2-Амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновая кислота (V). Смесь 2,0 г (0,01 моль) аминонитрила IVa и 50 мл 5% водного раствора гидроокиси натрия кипятят 8 ч, далее охлаждают, добавляют концентрированную соляную кислоту до нейтральной реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и высушивают. ИК спектр: 1580, 1620 (аром.), 1720 (C=O), 1670, 3100, 3320 (NH₂), 3580 cm^{-1} (OH). Выход 1,7 г.

7,7-Диметил-2-оксо-1,2,7,8-тетрагидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновая кислота (VII). Смесь 2,0 г (0,01 моль) нитрила VI и 50 мл 5% водного раствора гидроокиси натрия кипятят 8 ч. Далее обрабатывают как описано для кислоты Va. Кристаллы продукта промывают водой, этанолом и высушивают. ИК спектр: 1570, 1620 (C=C, сопр.), 1670 (C=O, амид.), 1730 (C=O), 3030, 3120, 3280 (NH), 3580 cm^{-1} (O—H). Спектр ПМР (DMCO-D₆): 8,10 (1H, с, CH), 4,53 (2H, т, 5-CH₂), 2,63 (2H, т, 8-CH₂), 1,23 м. д. (6H, с, 7-(CH₃)₂). Выход 2,0 г.

7,7-Диметил-2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновая кислота (VIII). Смесь 2,2 г (0,01 моль) нитрила II и 50 мл 5% водного раствора гидроокиси натрия кипятят 10 ч. Далее обрабатывают как описано для кислоты V. Кристаллы продукта промывают водой, эфиром и высушивают. ИК спектр: 1570, 1600, 1640 (аром.), 1700 (C=O), 3100...3500 cm^{-1} (O—H). Спектр ПМР (DMCO-D₆): 7,97 (1H, с, CH), 6,20 (1H, уш. с, OH), 4,68 (2H, т, 5-CH₂), 2,73 (2H, т, 8-CH₂), 1,17 м. д. (6H, с, 7-(CH₃)₂). Выход 1,9 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жмуренко Л. А., Борисенко С. А., Салимов Р. М., Глазман О. М., Загоревский В. А. Физиологически активные вещества. — Киев: Наукова думка, 1976. — Вып. 8. — С. 89.
2. Жмуренко Л. А., Борисенко С. А., Глазман О. М., Островская Р. У., Бузов Ю. В., Загоревский В. А. // Хим.-фарм. журн. — 1980. — № 9. — С. 49.
3. Пилосян С. Г., Дабаева В. В., Еносян Б. Д., Абгарян Э. А., Норавян А. С. // Арм. хим. журн. — 1988. — Т. 41. — С. 687.