

Т. В. Аниськова,* В. В. Чадина^а, А. Ю. Егорова

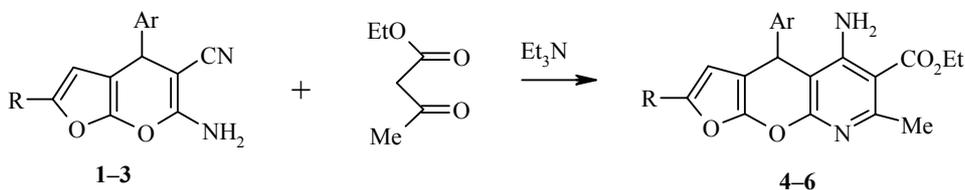
**СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ОСНОВЕ 6-АМИНО-4-АРИЛ-2R-4Н-ФУРО[2,3-*b*]ПИРАН-
5-КАРБОНИТРИЛОВ**

Разработаны методы синтеза 4-арил-6-этокси-2R-фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилов и этиловых эфиров 5-амино-4-арил-7-метил-2R-4Н-1,9-диокса-8-аза-циклопента[*b*]нафталин-6-карбоновых кислот, основанные на реакции 6-амино-4-арил-2R-4Н-фуоро[2,3-*b*]пиран-5-карбонитрилов с ацетоуксусным эфиром и нуклеофильной рециклизации. Обсуждены схемы протекания реакций.

Ключевые слова: 6-амино-4-арил-2R-4Н-фуоро[2,3-*b*]пиран-5-карбонитрилы, 4-арил-6-этокси-2R-фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилы, ацетоуксусный эфир, этиловые эфиры 5-амино-4-арил-7-метил-2R-4Н-1,9-диокса-8-аза-циклопента[*b*]нафталин-6-карбоновых кислот, рециклизация.

Важным классом гетероциклических соединений, представляющих значительный интерес вследствие разнообразных химических превращений и возможности практического применения [1], являются 6-амино-4-арил-2R-4Н-фуоро[2,3-*b*]пиран-5-карбонитрилы **1–3**. Эти бифункциональные соединения, содержащие в вицинальном положении нитрильную и аминогруппы являются перспективными исходными соединениями для получения труднодоступных аннелированных гетероциклических систем. Синтез указанных соединений **1–3** основан на использовании конденсации Михаэля 5-арил-3-арилметил-3Н-фуран-2-онов с динитрилом малоновой кислоты в условиях основного катализа [2].

При взаимодействии соединений **1–3** с С-нуклеофилом – ацетоуксусным эфиром – при кипячении в спирте в присутствии каталитических количеств триэтиламина, образуются этиловые эфиры 5-амино-4-арил-7-метил-2R-4Н-1,9-диокса-8-аза-циклопента[*b*]нафталин-6-карбоновых кислот **4–6**.

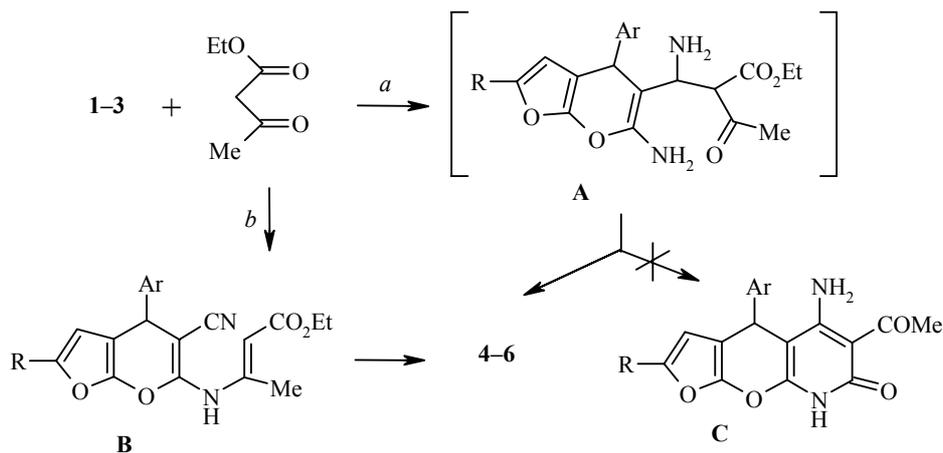


1, 4 R = Ph; **2, 5** R = 4-MeC₆H₄; **3, 6** R = 4-MeOC₆H₄; **1–6** Ar = 2-ClC₆H₄

В ИК спектрах соединений **4–6** присутствуют полосы валентных коле-
1812

баний: сложноэфирных групп в области 1735–1715 (широкая), группы NH₂ в области 3450–3350 (2 узкие полосы) и пиридинового кольца в области 3050–3030, 1200–1180, 1590–1550 см⁻¹.

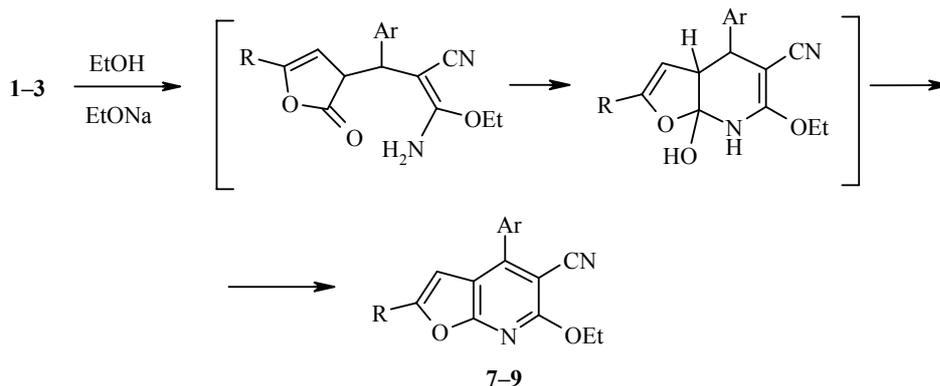
Характеристическими сигналами в спектрах ЯМР ¹H соединений 4–6, подтверждающими их строение, являются уширенный сигнал аминогруппы при 9.30–9.35 м. д., сигналы протонов метильной (1.30–1.35, т) и метиленовой (4.06–4.12, к) групп сложноэфирного фрагмента, а также протонов метильной группы в положении 7 при 2.25–2.32 м. д.



Наличие нескольких реакционных центров в исходных соединениях позволяло ожидать неоднозначного протекания реакции, получения различных соединений. В условиях основного катализа происходит генерация карбаниона ацетоуксусного эфира и дальнейшее его присоединение по атому углерода нитрильной группы с образованием β-аминоэфира А, который претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию за счет атаки енаминной аминогруппой карбонильного атома углерода ацетоуксусного эфира с образованием пиридинового кольца – структура 4–6 (путь *a*). Альтернативный путь – атака аминогруппой в положении 2 пиранового фрагмента с образованием пиридинового фрагмента с образованием пиридинового фрагмента с образованием пиридинового фрагмента – структура С в изученных условиях не реализуется. Не исключались первоначальная атака аминогруппы субстратов 1–3 по оксогруппе ацетоуксусного эфира и образование аминпротона В, с последующей циклизацией с участием цианогруппы субстрата, этот путь (*b*) также приводит к соединениям 4–6.

Под действием алкоголята натрия при нагревании в спирте фуropyраны 1–3 рециклизуются в 4-арил-6-этокси-2R-фуро[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилы 7–9.

В ИК спектрах соединений 7–9 присутствуют полосы валентных колебаний цианогруппы (2215–2210), связи –C–O–C– (1130–1120 см⁻¹) и отсутствуют полосы амина- и цианогрупп, что подтверждает образование структур 7–9.



1, 7 R = Ph; 2, 8 R = 4-MeC₆H₄; 3, 9 R = 4-MeOC₆H₄, 1-3, 7-9 Ar = 2-ClC₆H₄

В спектрах ЯМР ¹H, по сравнению со спектрами исходных соединений, появляется серия сигналов в сильном поле при 1.42–1.47 и 4.20–4.30 и исчезает сигнал протонов аминогруппы в области ~9.3 м. д.

Образование пиранового цикла соединений 1–3 за счет внутримолекулярного взаимодействия гидроксильной и цианогрупп является обратимым процессом [3], при определенных условиях под действием нуклеофильных реагентов пирановый цикл может раскрываться с последующей циклизацией и ароматизацией в пиридиновую структуру за счет атаки

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики этиловых эфиров 5-амино-4-арил-7-метил-2R-4H-1,9-диокса-8-азациклопента[b]нафталин-6-карбоновых кислот 4-6 и 4-арил-6-этокси-2R-[2,3-b]пиридин-5-карбонитрилов 7-9

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
4	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	<u>68.00</u>	<u>4.19</u>	<u>6.43</u>	136–138	64
		67.75	4.59	6.08		
5	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	<u>67.90</u>	<u>5.38</u>	<u>6.30</u>	153–155	71
		68.28	4.88	5.90		
6	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₅	<u>65.85</u>	<u>4.85</u>	<u>5.43</u>	164–166	69
		66.06	4.72	5.71		
7	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	<u>70.24</u>	<u>4.33</u>	<u>7.53</u>	161–162	75
		70.50	4.03	7.47		
8	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	<u>70.86</u>	<u>4.60</u>	<u>7.05</u>	157–159	68
		71.04	4.41	7.20		
9	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	<u>68.52</u>	<u>4.64</u>	<u>7.23</u>	168–170	82
		68.23	4.23	6.92		

Спектры ЯМР ^1H соединений 4–9

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)									
	Fur (1H, c)	Ar (м)	CH ₃	H-4 (1H, c)	OS ₂ CH ₃ (2H, м)	OSCH ₂ С ₂ (3H, т)	NH ₂ (2H, c)	OCH ₃	CH ₃ (3H, c)	
4	6.50	7.05–7.36 (9H)	2.55 (3H, c)	5.40	4.40	1.30 ($J=7.0$)	9.30	–	–	
5	6.53	7.13–7.38 (8H)	2.58 (3H, c)	5.75	4.45	1.35 ($J=6.8$)	9.35	–	2.15	
6	6.60	7.00–7.30 (8H)	2.62 (3H, c)	5.63	4.47	1.33 ($J=6.8$)	9.32	3.45 (3H, c)	–	
7	6.50	7.25–7.68 (9H)	–	–	4.20	1.42 ($J=6.4$)	–	–	–	
8	6.64	7.15–7.50 (8H)	2.35	–	4.30	1.47 ($J=6.5$)	–	–	–	
9	6.57	7.19–7.67 (8H)	–	–	4.27	1.45 ($J=6.4$)	–	3.83	–	

атома азота аминогруппы. Вероятно, первоначально происходит нуклеофильное присоединение алкоголят-аниона по α -атому углерода пиранового цикла, с последующим раскрытием гетерокольца. Дальнейшая атака атома азота по карбонильному атому углерода лактонной системы, циклизация и ароматизация приводят к формированию пиридиновой структуры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr, спектральный диапазон – 400–4000 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker MSL-400 (400 МГц) при 20–25 °С в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. ТСХ проводили на пластинах Silufol UV-254, элюент гексан–этилацетат–хлороформ, 2:2:1, проявитель – пары иода.

6-Амино-4-арил-2R-4H-фууро[2,3-*b*]пиран-5-карбонитрилы 1–3 получены по известной методике [2].

Этиловые эфиры 5-амино-4-арил-7-метил-2R-4H-1,9-диокса-8-азациклопента[*b*]нафталин-6-карбоновых кислот 4–6. К смеси 10 ммоль 6-амино-4-арил-2R-4H-фууро[2,3-*b*]пиран-5-карбонитрила 1–3 и 15 ммоль ацетоуксусного эфира прибавляют 10 ммоль триэтиламина в этаноле. Реакционную смесь нагревают 5–8 ч, выливают в холодную воду, нейтрализуют разбавленной HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из гексана.

4-Арил-6-этокси-2R-[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилы 7–9. Смесь 10 ммоль 6-амино-4-арил-2R-4H-фууро[2,3-*b*]пиран-5-карбонитрила 1–3 и 10 ммоль алкоголята натрия в этаноле нагревают 3–4 ч, выливают в холодную воду, нейтрализуют разбавленной HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси гексан–2-пропанол, 1:1.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-635.2009.3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Tassoni, G. Gatti, G. Desimoni, *J. Prakt. Chem.*, **322**, 831 (1980).
2. Т. В. Аниськова, А. Ю. Егорова, З. Ю. Тимофеева, в кн. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Сб. науч. тр.*, 2008, с. 32.
3. Ф. С. Бабичев, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, Ю. М. Воловенко, *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и C–H-, O–H- и S–H-групп*, Наукова думка, Киев, 1985.

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского, Саратов 410012, Россия
e-mail: aniskovatv@mail.ru

Поступило 22.03.2009

^aЭнгельский технологический институт (филиал)
Саратовского государственного технического
университета, Энгельс 413100, Россия