

Н. В. Зык, С. З. Вацадзе, М. Л. Косточка, В. П. Лезина^а,
В. Г. Винокуров^а

СИНТЕЗ
НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ БИЯДЕРНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
НА ОСНОВЕ 1,3- И 1,5-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2,2-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАНА

Взаимодействием 1,5- и 1,3-дикарбонильных производных 2,2-диметилтетрагидропирана с рядом бинуклеофилов получены конденсированные пиранопиразольные, пиранотиопиридинозные, пираноизоксазолные и пиранопиридиновые системы.

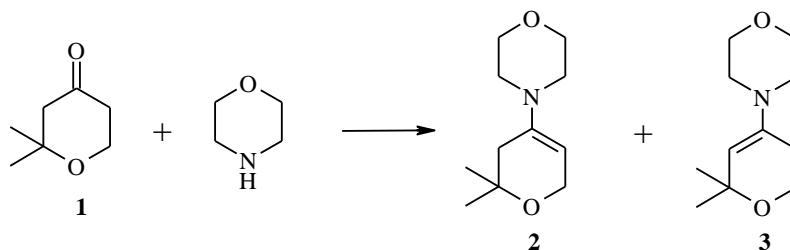
Ключевые слова: 5-ацил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-оны, 2,2-диметилтетрагидропиранон-4, пираноизоксазолы, пиранопиридины.

Ряд природных антибиотиков, обладающих широким спектром действия, содержит пергидропирановое ядро, например стрептомицин, канамицин, неомицин. Синтетические лекарственные вещества пиранового ряда, используемые в современной медицине, представлены в основном производными бензопирана, наиболее важным из которых является витамин E, вернее группа веществ, называемых токоферолами, например α -токоферол, основу которых составляет токол [1]. С целью изучения биологической активности новых производных пирана нас заинтересовала возможность синтеза биядерных гетероциклов, конденсированных по положениям 3, 4 пиранового цикла.

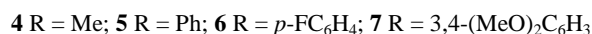
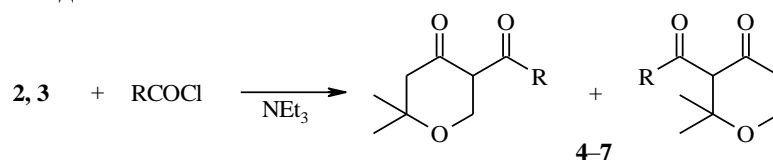
Одним из путей получения подобных структур является ацилирование пиранонов-4 с последующей циклизацией с цианацетамидом в 3-оксопирано[3,4-*c*]пиридин [2]. Известны 2,2-диметилтетрагидропиранопиррольные [3], пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидиновые [4] и пираноизоксазолидинозные системы [5]. Поскольку поиск новых потенциально биологически активных соединений является перспективной задачей, цель данной работы – синтез новых конденсированных гетероциклов на основе 1,3- и 1,5-дикарбонильных производных 2,2-диметилпирана.

Для получения β -дикетоннов был выбран метод ацилирования енаминов 2,2-диметилтетрагидропиранона-4 (**1**). Взаимодействием соединения **1** с морфолином получена смесь изомерных енаминов **2** и **3**.

Ранее сообщалось [2], что в результате данного превращения образуется только один продукт **2**. Тщательный анализ спектров ЯМР ^1H продукта реакции выявил наличие двух изомерных енаминов **2** и **3**. О наличии соединения **3** свидетельствуют два дополнительных триплетных сигнала в областях 2.05 и 3.80 м. д. Енамины **2** и **3** образуются в соотношении 1:1, но их не удается разделить хроматографическими методами и в дальнейших синтезах использовалась смесь изомеров.



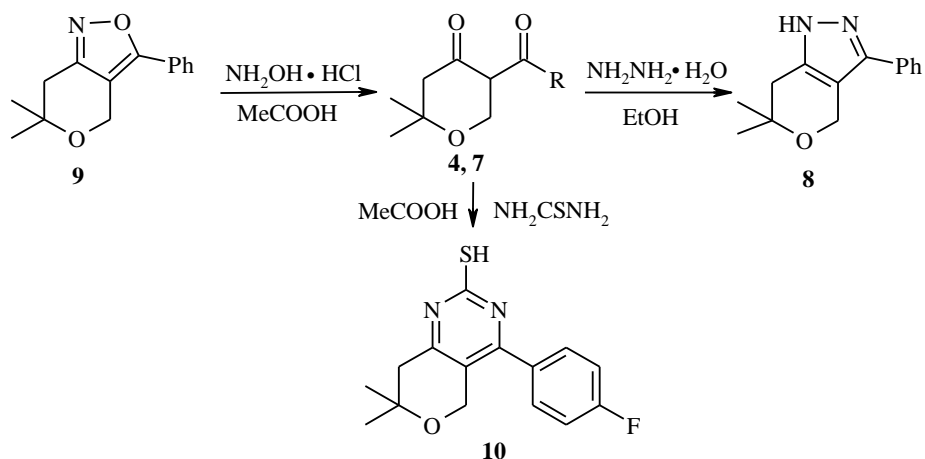
Взаимодействием соединений **2** и **3** с хлорангидридами в условиях реакции Сторка были получены 1,3-дикарбонильные соединения **4–7** с выходом от 33 до 56%.



Данные ТСХ и ГЖХ продуктов **4–7** свидетельствуют о присутствии в каждом случае двух соединений, которые очень трудно разделить методом препаративной ГЖХ. Соединения имеют близкие времена удерживания на колонке при температуре кипения. Мы считаем, что, как и в случае енаминов **2** и **3**, дикетоны **4–7** существуют в виде смесей двух изомеров, причем также в соотношении 1:1, согласно данным ГЖХ. По этой причине детальная расшифровка спектров ЯМР ¹H не представляется возможной (следует отметить, что каждый из изомерных дикетонов существует в виде смеси кетонной и енольной форм). В ИК спектрах соединений **4–7** присутствуют полосы поглощения связей C=C ароматических колец в области 1580–1630 см⁻¹ и енольных форм карбонильных групп в областях 1640–1670 и 1710–1740 см⁻¹. Соединения **4** практически полностью существуют в енольной форме: об этом свидетельствуют наличие ярко выраженной полосы связи C=C (1630 см⁻¹) и OH (3300–3500 см⁻¹) и отсутствие характеристической частоты поглощения одной из карбонильных групп. Хромато-масс-спектральный анализ соединений **5** и **6** подтвердил их состав: для **5** *m/z* 51, 77, 105, 147, 232 [M]⁺; для **6** *m/z* 51, 75, 123, 249, 250 [M]⁺.

Полученные β-дикарбонильные соединения **4–7** (в виде смеси изомеров) были введены в реакции гетероциклизации с такими бинуклеофилами, как гидразингидрат, гидрохлорид гидроксиламина и тиомочевина. Для каждой проведенной реакции подбирались индивидуальные условия циклизации. В результате нам удалось получить соединения **8–10**, строение и состав которых установлены с помощью спектров ЯМР ¹H и элементного анализа.

В спектрах ЯМР ¹H продуктов **8** и **9** наблюдаются сигналы фенильного заместителя и двух метильных групп. В спектре ЯМР ¹H соединения **8** присутствуют два синглета от метиленовых групп пиранового кольца (2.90 и 4.90 м. д.), а также сигнал группы NH (7.35 м. д.). В спектре ЯМР ¹H соединения **9** также наблюдаются два синглета от метиленовых групп пиранового кольца (2.75 и 4.90 м. д.).



Соединение **10** оказалось неустойчивым в свободном виде, поэтому было переведено в гидрохлорид добавлением насыщенного раствора хлороводорода в эфире. Из спектра ЯМР ^1H гидрохлорида **10** видно, что результатом реакции является пиранопиримидиновая система, доказательством служит наличие протонированных атомов азота 9.15 (0.5H, с) и 9.95 м. д (0.5H, с), наличие ароматических протонов 7.10–7.70 (4H, м), меркаптогруппы 5.30 (1H, с) и двух метиленовых групп пиранового кольца в областях 4.05 (2H, с, 6- CH_2) и 2.65 м. д. (2H, с, 3- CH_2).

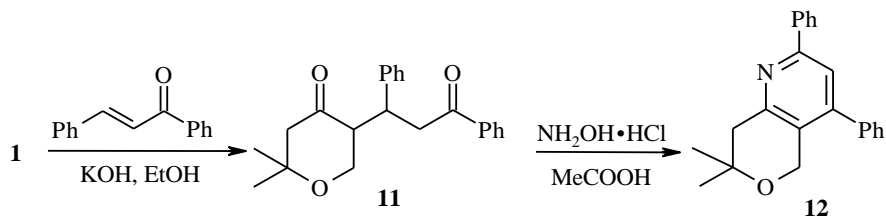
В спектрах продуктов **8–10** наблюдается только один из изомеров, поэтому можно сделать вывод, что в реакцию вступает лишь дикетон с меньшими пространственными затруднениями.

В реакциях дикетонов **4** со всеми использованными биснуклеофилами продукты выделить не удалось.

Взаимодействие дикетонов **7** с гидразингидратом в присутствии каталитического количества серной кислоты привело к 3,4-диметоксибензойной кислоте.

Известное ранее 1,5-дикарбонильное соединение **11** [6] было получено реакцией бензальацетофенона с 2,2-диметилтетрагидропиран-4-оном в виде единственного изомера. Нами найдено, что под действием гидрохлорида гидросиламина в ледяной уксусной кислоте дикетон **11** циклизуется в не описанный ранее 7,7-диметил-2,4-дифенил-5,8-дигидропирано[4,3-*b*]пириндин (**12**). Проведение реакции в спирте не привело к ожидаемому результату.

Спектр ЯМР ^1H вещества **12** не противоречит предложенной структуре, состав доказан элементным анализом (см. экспериментальную часть).



Физико-химические характеристики соединений 4–7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. кип., °С (мм рт. ст.)	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Выход, %
		С	Н			
4	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$	<u>63.34</u> 63.52	<u>8.50</u> 8.23	80–115 (11)	1720 (C=O); 1630 (C=C); 3300–3500 (OH)	37
5	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$	<u>72.62</u> 72.41	<u>6.70</u> 6.89	138–142 (2)	1710, 1680 (C=O); 3300–3510 (OH)	56
6*	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FO}_3$			135–142 (1.7)	1740, 1640 (C=O); 3300–3500 (OH)	39
7	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$	<u>65.41</u> 65.75	<u>7.00</u> 6.84	175–180 (2)	1710, 1670 (C=O); 3400–3510 (OH)	32.5

* Найдено: F 7.35%; вычислено: F 7.59%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью продуктов реакции осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и ГЖХ на хроматографе Цвет-152 (колонка 0.7 м × 3 мм, жидкая фаза SE-30/5% на Chromaton-N-AW 0.16–0.20 мм, газ-носитель азот, программирование температуры 75–300/22 °С/мин). ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer в КВг. Масс-спектры получены на приборе HP-5972, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker A-250 (250 МГц), внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления веществ определены на приборе Voetius системы Kofler в блоке в открытом капилляре; приведены неисправленные температуры плавления.

2,2-Диметил-4-морфолинодигидропираны 2, 3. К раствору 15 г (117 ммоль) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она **1** в 50 мл бензола прибавляют по каплям 15.26 г (175.5 ммоль) морфолина, растворенного в 10 мл бензола, и кипятят с насадкой Дина–Старка до полного выделения рассчитанного количества воды. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 12.15 г смеси соединений **2** и **3**, т. кип. 109–112 °С (4 мм рт. ст.). Выход 52%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: **изомер 2** – 2.8 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.7 (4H, т, $\text{CH}_2\text{-O}$); 1.3 (6H, с, 2 CH_3); 2.0 (2H, с, 3-H); 4.6 (1H, т, 5-H); 4.2 (2H, м, 6-H); **изомер 3** – 2.8 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.7 (4H, т, $\text{CH}_2\text{-O}$); 1.3 (6H, с, 2 CH_3); 2.0 (2H, т, 5-H); 3.8–3.9 (2H, т, 6-H); 4.5 (1H, с, 3-H).

5-Ацил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-оны 5–7 (общая методика). К раствору 8.88 г (45 ммоль) смеси енаминов **2** и **3** и 5.45 г (54 ммоль) триэтиламина в 60 мл сухого бензола при перемешивании прибавляют по каплям 54 ммоль соответствующего хлорангидрида, растворенного в 10 мл бензола, поддерживая постоянно комнатную температуру реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают еще 2 ч, затем нагревают до кипения 30 мин, прибавляют 22 мл 18% HCl и нагревают еще 1 ч. После охлаждения водный слой отделяют, а бензольный промывают водой до нейтральной реакции. Водный раствор подщелачивают карбонатом калия до pH ~7 и трижды экстрагируют бензолом. Объединенные бензольные фракции сушат над CaCl_2 , бензол отгоняют, а остаток дважды перегоняют в вакууме, контролируя чистоту продукта методом ГЖХ анализа.

5-Ацетил-2,2-диметилтетрагидропиранон-4 4 получают аналогично, но после прибавления хлористого ацетила смесь не нагревают, а сразу же гидролизуют 22 мл 18% HCl, после чего проводят все описанные выше действия.

Физико-химические и спектральные характеристики соединений **4–7** приведены в таблице.

6,6-Диметил-3-фенил-4,7-дигидро-(2H)-пирано[4,3-с]пирозол (8). Смесь 0.5 г (2.1 ммоль) diketонов **5** и 0.105 г (2.1 ммоль) гидразингидрата в 6.2 мл спирта кипятят 4 ч. Спирт упаривают и остаток перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Получают 300 мг соединения **8**, т. пл. 172–175 °С. Выход 65.7%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.3 (6H, с, 2 CH_3); 2.9 (2H, с, 7-H); 4.9 (2H, с, 4-H); 7.3 (1H, с, NH); 7.5–7.9 (5H, м, Ph). Найдено, %: C 73.31; H 7.25; N 12.35. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 73.60; H 7.01; N 12.2.

6,6-Диметил-3-фенил-4,7-дигидро-(2H)-пирано[4,3-с]изоксазол (9). Смесь 0.5 г (2.1 ммоль) diketонов **5**, 0.21 г (3.1 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina и 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 5 ч, выливают в воду и доводят до нейтральной реакции. Полученный раствор экстрагируют бензолом, растворитель отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из спирта. Получают 120 мг соединения **9**, т. пл. 95–97 °С. Выход 26%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.4 (6H, с, 2CH₃); 2.8 (2H, с, 7-H); 4.9 (2H, с, 4-H); 7.4–7.7 (5H, м, Ph). Найдено, %: С 72.95; Н 6.73; N 6.23. C₁₄H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 73.27; Н 6.54; N 6.10.

Гидрохлорид 2-меркапто-7,7-диметил-4-фенил-5,8-дигидропирано[4,3-д]пиримидина (10). Смесь 0.57 г (2.2 ммоль) diketонов **6**, 0.18 г (2.4 ммоль) тиомочевины и каталитического количества ледяной уксусной кислоты в 7 мл спирта кипятят 8 ч, выливают в воду и доводят до слабощелочной реакции. Экстрагируют эфиром, объединенные эфирные вытяжки сушат над CaCl₂, фильтруют, отгоняют растворитель, остаток переводят в гидрохлорид, добавляя эфирный раствор HCl. Соль перекристаллизовывают из смеси *n*-гептан–2-пропанол, 1:2. Выделяют 70 мг гидрохлорида соединения **10**. Выход 12%, вещество темнеет при нагревании и стоянии. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 1.3–1.4 (6H, м, 2CH₃); 2.7 (2H, с, 8-H); 4.1 (2H, с, 5-H); 5.3 (1H, с, SH); 7.1–7.7 (4H, м, Ph); 9.2 (0.5H, с, NH); 9.9 (0.5H, с, NH). Найдено, %: С 58.45; Н 5.41; Cl 11.52; N 8.92; S 10.28. C₁₅H₁₆N₂OS·HCl. Вычислено, %: С 58.27; Н 5.50; Cl 11.49; N 9.06; S 10.36.

7,7-Диметил-2,4-дифенил-5,8-дигидропирано[4,3-б]пиридин (12). Смесь 1 г (3 ммоль) 1,5-дикетона **11** (полученного по [6]) и 0.479 г (6 ммоль) солянокислого гидроксилamina в 10 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл спирта кипятят 7 ч. Реакционную смесь выливают в воду, подщелачивают до pH ~8–9 и экстрагируют два раза бензолом. Бензол отгоняют и остаток перекристаллизовывают из *i*-PrOH. При стоянии маточного раствора в течение недели при –5 °С получают 0.38 г соединения **12**, т. пл. 84–85 °С. Выход 40%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.4 (6H, с, 2CH₃); 3.0 (2H, с, 8-H); 4.7 (2H, с, 5-H); 7.2–7.9 (11H, м, Ar и Ph). Найдено, %: С 85.65; Н 4.73; N 4.35. C₂₂H₁₅NO. Вычислено, %: С 85.43; Н 4.85; N 4.53.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-33094а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Т. Солдатенко, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Химия, Москва, 2001, 192.
2. А. С. Норавян, Ю. Т. Стручков, С. В. Линдеман, Е. Г. Пароникян, *ХГС*, 1137 (1989).
3. А. С. Норавян, Е. Г. Пароникян, *ХГС*, 1464 (1983).
4. А. С. Норавян, А. Ш. Оганисян, *ХГС*, 1239 (1999).
5. Ш. П. Мемберян, А. С. Норавян, *Арм. хим. журн.*, **28**, 146 (1975).
6. С. А. Шумаков, В. А. Каминский, *ХГС*, 89 (1985).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992,
Россия
e-mail: szv@org.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 24.01.2002

^aНаучно-исследовательский институт
фармакологии РАМН, Москва 125315
e-mail: m_kostochka@mail.ru