

УДК 547.587.51:577.15/17

СИНТЕЗ 5-ГІДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-3-(5-АРИЛ-[1,3,4]ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-2Н-ПИРАНО [2,3-с]ПИРИДИН-2-ОНІВ

І.О.Журавель, С.М.Коваленко, В.П.Черних, П.Є.Шинкаренко

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова:* піридоксаль; 2Н-пірано[2,3-с]піридин; [1,3,4]оксадіазоли; синтез

Досліджено термічну рециклізацію 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду з гідрозидами аренкарбонових кислот, що веде до утворення заміщених 3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів. Будову синтезованих сполук доведено спектральними даними.

SYNTHESIS OF 5-HYDROXYMETHYL-8-METHYL-3-(5-ARYL-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YL)-2H-PYRANO[2,3-c]PYRIDIN-2-ONES

I.A.Zhuravel', S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh, P.Ye.Shynkarenko

The thermal recyclization of 5-hydroxymethyl-2-imino-8-methyl-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-3-carboxamide with hydrazides of arencarboxylic acids leading to the formation of 5-hydroxymethyl-2-imino-8-methyl-3-(5-aryl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-2-ones substitutes has been investigated. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the spectral data.

СИНТЕЗ 5-ГИДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-3-(5-АРИЛ-[1,3,4]ОКСАДІАЗОЛ-2-ИЛ)-2Н-ПИРАНО [2,3-с]ПИРИДИН-2-ОНОВ

И.А.Журавель, С.Н.Коваленко, В.П.Черных, П.Е.Шинкаренко

Изучена термическая рециклизация 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамиды с гидразидами аренкарбоновых кислот, приводящая к образованию замещенных 3-(5-арил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-2-онов. Строение синтезированных веществ подтверждено спектральными данными.

Раніше нами було запропоновано новий метод синтезу 3-гетерилкумаринів, що полягає в термічній рециклізації 2-імінокумарин-3-карбоксамідів під дією динуклеофільних реагентів [1-4]. Деякі з цих перетворень було здійснено і за участю похідних 2-іміно-7-азакумаринів. Так, з використанням реакції рециклізації нами було одержано 3-(5-аміно[1,3,4]тіадіазол-2-іл)- [5], 3-(4-арилхіназолін-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-они [6].

У цьому повідомленні наведено синтез 5-гідроксиметил-8-метил-3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів взаємодією заміщеного 2-іміно-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду з гідрозидами аренкарбонових кислот за умов термічної рециклізації.

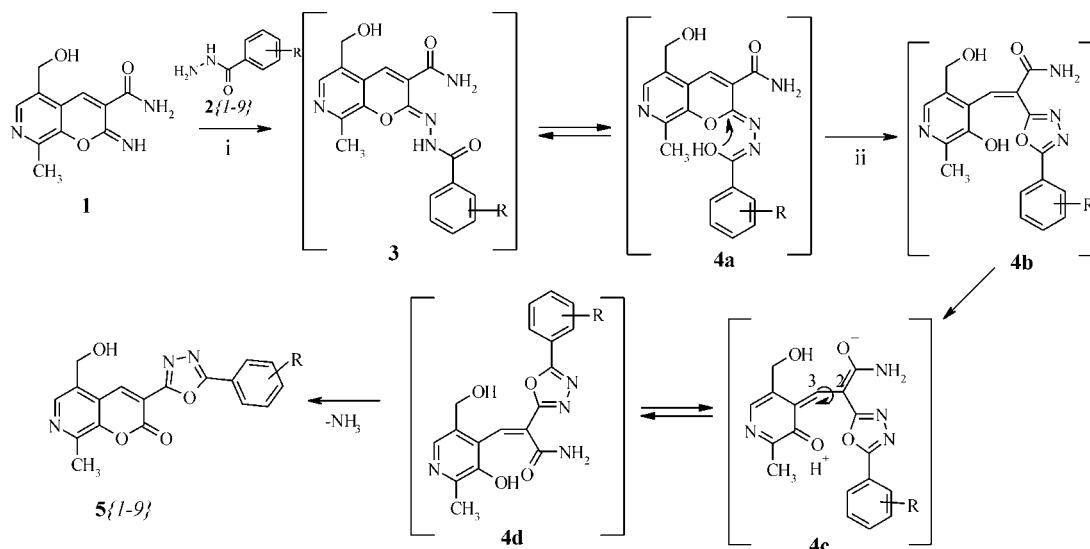
Нами встановлено, що при взаємодії 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду 1 з гідрозидами аренкарбонових кислот 2{1-9} у середовищі льодяної оцтової кислоти за даними ТШХ (етилацетат — толуол 9:1) відбувається утворення суміші двох продуктів: 2-(N'-аріл)гідразоно-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамідів 3 і 3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів 5. У випадку реакції карбоксаміду 1 з гідразидом 3-флюоробензойної кис-

лоти 2{3} нам вдалося виділити продукт 2-N'-заміщення у чистому вигляді. У спектрі ¹H-ЯМР сполуки 3{3} відсутній сигнал протону 2-іміногрупи, але залишаються сигнали магнітно нееквівалентних протонів амідного замісника — уширені синглети при δ 7.91 і 10.10 м.д.

Цілком очевидно, що зазначена реакція перебігає за рециклізаційним механізмом і включає низку перетворень: утворення продукту 2-N-заміщення 3, імідо-імідольний таутомерний перехід 3 у структуру 4а, формування [1,3,4]-оксадіазольного циклу 4b за рахунок внутрішньомолекулярної нуклеофільної атаки гідроксигрупи на атом карбону імінолактонного циклу. Цис-транс-ізомеризація 4с і подальша циклізація в інтермедіаті 4d приводить до кінцевих продуктів 5{1-9}.

На наш погляд, за даних умов реакції досить легко відбувається заміщення по 2-іміногрупі і утворюються продукти 3, які мають високу здатність до розкриття імінолактонного циклу, але реакційні умови (гетерогенне середовище) значно ускладнюють подальші внутрішньомолекулярні перетворення.

Нами запропоновано використати технологічний прийом заміни розчинника, що дозволило спрямувати процес у бік утворення індивідуаль-



Реагенти та умови: (i) AcOH, 40-50°C, 30 хв; (ii) PhNO₂, кип'ятіння, 1,5 год.
R = H, 3-F, 4-F, 3-Br, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 3,5-диOMe, 4-NO₂

Схема

них речовин. Для цього вихідні реагенти протягом 30 хв нагрівали в оцтовій кислоті до 40-50°C, далі суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відокремлювали і переносили в більш висококиплячий розчинник, наприклад, нітробензен. Такий підхід дозволив запобігти осмоленню продуктів при проведенні першої стадії реакції та забезпечити кількісний вихід кінцевих продуктів рециклізації (51-76%) (схема).

Будову всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу і ¹H-ЯМР-спектроскопії. Так, у спектрах ¹H-ЯМР речовин 5{1-9} присутні характерні синглетні сигнали протонів заміщеної системи 2H-пірано[2,3-с]піридин-2-ону: при δ 8.87-9.00 м.д. (s, 1H, H-4) і при δ 8.35-8.44 м.д. (s, 1H, H-6), сигнали протонів метиленового фрагменту (d, 2H при δ 4.76-4.87 м.д.), гідроксильної групи (t, 1H при δ 5.57-5.69 м.д.) і метильної групи (s, 3H при δ 2.55-2.62 м.д.), а також сигнали відповідної мультиплетності протонів ароматичного фрагменту.

Зважаючи на препаративність методу, легкість виділення і досить високі виходи кінцевих продуктів, запропонований метод синтезу 3-([1,3,4]оксадіазол-2-іл)-7-азааналогів кумарину представляє певний інтерес з точки зору одержання нових біологічно активних сполук молекул.

Експериментальна частина

Температури плавлення (Т.пл.) одержано на приладі фірми "Buchi" модель В-520. Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладі "Varian WXR-400", "Varian Gemini-300" (робоча частота 200 МГц) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС. Хімічні зсуви наведено у шкалі δ (м.д.). Аналітичну ТШХ проводили на силікагелі на алюмінієвих пластинах Silufol UV254 (5 см x 15 см) (Kavalier, Czech Republic) або на скляних пласти-

нах з 0,25 мм шаром силікагелю 60 F254 (Merck, Germany).

5-Гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамід 1 було одержано взаємодією піридоксало гідрохлориду з ціаноацетамідом згідно з методикою, наведеною раніше [5]. Гідразиди аренкарбонових кислот одержані за реакцією відповідних естерів з гідразин-гідратом.

5-Гідроксиметил-8-метил-2-[N'-(4-флюорофеніл)гідразоно]-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамід 3{3}. До розчину 0,15 г (1 ммоль) гідразиду 4-флюоробензойної кислоти в 3 мл льодяної оцтової кислоти при температурі 40-50°C додають теплий розчин 0,23 г (1 ммоль) карбоксаміду (1) в 3 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівають до 40-50°C і витримують при цій температурі протягом 20 хв. Реакційну масу охолоджують, осад відокремлюють і промивають гарячим етанолом (3 x 5 мл). Вихід — 86%; Т.пл. — 283°C (р); ¹H-ЯМР, δ, м.д.: 2,63 (s, 3H, CH₃), 4,66 (s, 2H, CH₂), 5,50 (br.s, 1H, OH), 7,38 (m, 2H, Ar-H), 7,91 (m, 2H, Ar-H + NH), 8,13 (m, 2H, Ar-H), 8,20 (s, 1H, H-4), 9,02 (s, 1H, H-6), 10,10 (br.s, 1H, NH).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₅FN₄O₄: Н — 4,08; С — 58,38; N — 15,13. Експ.: Н — 4,09; С — 58,41; N — 15,12.

Загальна методика синтезу 5-гідроксиметил-8-метил-3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2H-пірано[2,3-с]піридин-2-онів 5. До розчину 2 ммоль відповідного гідразиду аренкарбонової кислоти (2) в 3 мл льодяної оцтової кислоти додають теплий розчин 0,46 г (2 ммоль) карбоксаміду (1) в 5 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівають до 40-50°C протягом 30 хв. Далі реакційну масу охолоджують, осад відокремлюють і переносять у колбу з 10 мл нітробензену. Суміш нагрівають до 140-150°C протягом 1 години і охолоджують. Осад, що утворився, відокремлюють і кристалізують із ДМФА.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{1} одержано з виходом 54%; Т.пл. — 258°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,61 (s, 3H, CH₃), 4,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂), 5,65 (t, J = 2,7 Hz, 1H, OH), 7,66 (m, 3H, Ar-H), 8,10 (m, 2H, Ar-H), 8,42 (s, 1H, H-6), 8,97 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₃N₃O₄: Н — 3,91; С — 64,48; N — 12,53. Експ.: Н — 3,94; С — 64,49; N — 12,50.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3-флюорофеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{2} одержано з виходом 62%; Т.пл. — 283°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,61 (s, 3H, CH₃), 4,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H, CH₂), 5,66 (t, J = 3,7 Hz, 1H, OH), 7,55 (m, 1H, Ar-H), 7,72 (m, 1H, Ar-H), 7,95 (t, J = 9,0 Hz, 2H, Ar-H), 8,43 (s, 1H, H-6), 8,98 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂FN₃O₄: Н — 3,77; С — 59,17; N — 13,80. Експ.: Н — 3,75; С — 59,16; N — 13,82.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(4-флюорофеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{3} одержано з виходом 51%; Т.пл. > 300°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,60 (s, 3H, CH₃), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 5,66 (t, J = 4,2 Hz, 1H, OH), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 8,18 (m, 2H, Ar-H), 8,44 (s, 1H, H-6), 9,00 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂FN₃O₄: Н — 3,77; С — 59,17; N — 13,80. Експ.: Н — 3,78; С — 59,19; N — 13,78.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3-бромфеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{4} одержано з виходом 60%; Т.пл. — 251-252°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,60 (s, 3H, CH₃), 4,87 (d, J = 4,4 Hz, 2H, CH₂), 5,64 (t, J = 5,0 Hz, 1H, OH), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-5'), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-4'), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-6'), 8,24 (s, 1H, H-2'), 8,41 (s, 1H, H-6), 8,98 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂BrN₃O₄: Н — 3,65; С — 53,62; N — 11,83. Експ.: Н — 3,63; С — 53,65; N — 11,80.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(2-метоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{5} одержано з виходом 76%; Т.пл. — 276-277°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 4,77 (d, J = 4,5 Hz, 2H, CH₂), 5,57 (t, J = 4,2 Hz, 1H, OH), 7,12 (t, J = 6,4 Hz, 1H, H-4'), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-3'), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-5'), 7,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H, H-6'), 8,38 (s, 1H, H-6), 8,87 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₉H₁₅N₃O₅: Н — 4,74; С — 61,01; N — 13,18. Експ.: Н — 4,75; С — 61,02; N — 13,17.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3-метоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{6} одержано з виходом 66%; Т.пл. — 252-253°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,62 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 5,67 (t, J = 4,1 Hz, 1H, OH), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-4'), 7,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H, H-5'), 7,60 (s, 1H, H-2'), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-6'), 8,42 (s, 1H, H-6), 8,98 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₉H₁₅N₃O₅: Н — 4,74; С — 61,01; N — 13,18. Експ.: Н — 4,73; С — 61,03; N — 13,15.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(4-метоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{7} одержано з виходом 71%; Т.пл. — 263°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,57 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,82 (d, J = 4,6 Hz, 2H, CH₂), 5,63 (t, J = 4,8 Hz, 1H, OH), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-3',5'), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-2',6'), 8,38 (s, 1H, H-6), 8,93 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₉H₁₅N₃O₅: Н — 4,74; С — 61,01; N — 13,18. Експ.: Н — 4,78; С — 61,05; N — 13,14.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3,5-диметоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{8} одержано з виходом 65%; Т.пл. — 290°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,59 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 6H, 2OCH₃), 4,84 (d, J = 4,0 Hz, 2H, CH₂), 5,68 (t, J = 3,4 Hz, 1H, OH), 6,77 (s, 1H, H-4'), 7,17 (s, 2H, H-2',6'), 8,40 (s, 1H, H-6), 8,94 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₂₀H₁₇N₃O₆: Н — 4,40; С — 59,02; N — 12,74. Експ.: Н — 4,42; С — 59,03; N — 12,70.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(4-нітрофеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{9} одержано з виходом 62%; Т.пл. > 300°C; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,80 (d, J = 2,7 Hz, 2H, CH₂), 5,62 (t, J = 4,0 Hz, 1H, OH), 8,30 (m, 4H, Ar-H), 8,32 (s, 1H, H-6), 8,95 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂N₄O₆: Н — 3,18; С — 56,85; N — 14,73. Експ.: Н — 3,16; С — 56,83; N — 14,76.

Висновки

Показано, що при взаємодії 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду з гідрозидами аренкарбонових кислот за умов внутрішньомолекулярної рециклізації утворюються відповідні 3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-они. Будову синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу і ¹Н-ЯМР-спектроскопії.

Література

1. Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др. // ХГС. — 1996. — №2. — С. 186-193.
2. Bilokin Y.V., Kovalenko S.N., Bylov I.E., Chernykh V.P. // Heterocycl. Commun. — 1998. — Vol. 4 (3). — P. 257-259.
3. Коваленко С.Н., Васильев М.В., Сорокина И.В. и др. // ХГС. — 1998. — №12. — С. 1664-1667.
4. Русанова С.В., Журавель И.А., Коваленко С.Н. и др. // ХГС. — 2004. — №10 (448). — С. 1533-1542.
5. Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V. et al. // J. Heterocyclic Chem. — 2004. — Vol. 41. — P. 517-524.
6. Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V. et al. // Synthetic Commun. — 2005. — Vol. 35. — P. 1641-1647.

Надійшла до редакції 14.09.2006 р.