

ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

ИЗДАНИЕ ИВАНОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

**ХИМИЯ
И
ХИМИЧЕСКАЯ
ТЕХНОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в январе 1958 года. Выходит 12 раз в год.

**Том 50
Вып.2**

Иваново 2007

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

АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫЕ 2-N-АРИЛИМИНО-5-ГИДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-2Н-ПИРАНО[2,3-С]ПИРИДИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

(Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина)

Описан синтез 2-N-арилимино-5-гидроксиметил-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамидов и изучена реакция их ацилирования уксусным ангидридом. Установлено, что реакция протекает по гидроксиметильной и амидной группам. Структура полученных соединений подтверждена данными спектральных исследований.

Анализ литературы по химии 2-иминокумаринов свидетельствует о всевозрастающем интересе к данному классу соединений. Производные иминокумаринов широко используются в качестве оптических отбеливателей и люминесцентных добавок в различных окрашивающих композициях [1,2], а также как флуоресцентные зонды и метки в биологии и медицине [3]. Кроме того, опубликован ряд работ, посвященных изучению биологического действия этих веществ. Так, среди структур данного класса обнаружены вещества, проявляющие противоопухолевую [4] и противовоспалительную [5] активность.

К настоящему времени разработан ряд препаративных методик получения 2-иминокумаринов, позволяющих избегать многих побочных процессов. Также достаточно хорошо изучены реакции 2-иминокумаринов с различными нуклеофильными агентами [6].

Наряду с этим, реакции 2-иминокумаринов с электрофильными реагентами изучены гораздо меньше. По-видимому, это связано с их способностью в присутствии кислот гидролизиться до соответствующих кумаринов или образовывать солевые формы.

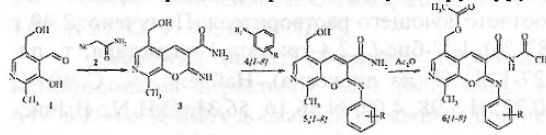
Однако же, с учетом большого разнообразия электрофильных реагентов такие реакции представляют определенный интерес, особенно в случаях, когда исходные соединения содержат в своей структуре несколько нуклеофильных центров. Кроме того, ацильная защита высоко реакционноспособных группировок в большинстве случаев позволяет улучшить фармакокинетические и технологические свойства синтезированных соединений, или же, обеспечивая медленное высвобождение активной группы лекарственной субстанции, может в значительной степени изменить метаболизм действующего вещества.

Ранее в работах кафедр органической химии НФаУ и ХГУ (г.Харьков, Украина) были представлены реакции некоторых 2-иминокумаринов с уксусным ангидридом и показано, что за-

мещение происходит по иминогруппе, а реакции протекают гладко и с хорошими выходами [7]. Некоторые аспекты ацилирования 2-иминокумарин-3-карбоксамидов изложены в работе С.В.Ухова с соавт. [8].

В данной работе нами поставлена задача исследовать реакции ацилирования 7-азааналогов 2-иминокумарина на примере 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамидов. Поскольку молекулы таких соединений содержат несколько нуклеофильных центров представляло интерес выяснить преимущественное направление ацилирования таких соединений.

Исходный 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид **3** получали реакцией пиридоксаля гидрохлорида **1** с амидом цианоуксусной кислоты **2** при нагревании реагентов в безводном метаноле в присутствии двукратного избытка пиперидина (схема). Высокая реакционная способность иминогруппы позволяет использовать карбоксамид **3** в качестве билдинг-блока в параллельном комбинаторном синтезе. Так, например, при обработке **3** различными ароматическими аминами **4{1-8}** получены 2-N-арилзамещенные имины **5{1-8}** с хорошими выходами (74 – 95%). Реакцию проводили в ледяной уксусной кислоте при 60°C в течение 35 – 50 мин. Данные элементного анализа и ¹H ЯМР-спектроскопии синтезированных соединений полностью подтверждают предложенную структуру.



Схема

Нами изучена реакция ацилирования полученных соединений **5{1-8}** действием уксусного ангидрида. При этом установлено, что независимо от используемого растворителя (уксусный ангидрид, ледяная уксусная кислота, пиперидин) и от соотношения реагентов, реакция протекает по

двум реакционным центрам: по гидроксиметильной и амидной группам с образованием 3-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-арилзамещенных 2H-пирано[2,3-с]пиридин-5-илметилацетатов 6{1-8}.

Максимально высокие выходы конечных продуктов получены при нагревании исходных соединений до 120 °С в 2.5-кратном избытке уксусного ангидрида в течение 1 часа. В спектрах ¹H-ЯМР продуктов реакции исчезают уширенные синглетные сигналы амидной и гидроксильной групп, а сигнал протонов метиленовой группы становится синглетным. В спектрах также появляются сигналы двух метильных групп ацетильных фрагментов, причем сигналы протонов N-ацетильной группы проявляются в области более слабого поля по сравнению с сигналами протонов O-ацетильной группы. В область слабого поля смещается и сигнал NH амидного фрагмента, а сигналы протонов H-4 и H-6 в большинстве случаев накладываются друг на друга.

Легкость ацилирования амидного атома азота, по-видимому, можно объяснить увеличением нуклеофильности амидной группы в 2-арилиминопроизводных вследствие влияния внутримолекулярной водородной связи. При образовании водородной связи между протоном амидной группы и атомом азота иминолактонного фрагмента повышается электронная плотность на амидном азоте, что и усиливает его нуклеофильные свойства. При этом увеличение донорности заместителей в ароматическом кольце ведет к росту прочности водородной связи и, соответственно, к увеличению скорости реакции ацилирования.

Влияние донорности заместителей арильного фрагмента на прочность водородной связи прослеживается и в ¹H-ЯМР-спектрах. При переходе от акцепторных заместителей к донорным или с ростом числа донорных заместителей сигнал водорода амидной группы (N-H^b) смещается в область слабого поля, что свидетельствует об увеличении прочности водородной связи (таблица).

Таблица

Код	R	д(N-H ^b ...N), м.д.	д(N-H ^a), м.д.	Дд=д(N-H ^b)-д(N-H ^a), м.д.	H-4, м.д.
3{1}	2-OMe	9.39	7.92	1.47	8.58
3{2}	2-OEt	9.60	8.13	1.47	8.58
3{3}	2,4-диOMe	9.71	8.02	1.69	8.52
3{4}	2,5-диOMe	9.41	8.08	1.33	8.56
3{5}	2-OMe-5-Cl	9.31	8.12	1.19	8.58
3{6}	2-OMe-4-Cl-5-Me	9.09	6.93	2.16	8.56
3{7}	2,4-диOMe-5-Cl	9.54	7.94	1.60	8.55
3{8}	2,4-диCl	9.11	8.15	0.96	8.65

Следует отметить, что и положение сигнала второго протона амидной группы, не связанного водородной связью (N-H^a), также подвержено влиянию электронной природы заместителей в арильном фрагменте и изменяется от 6.93 до 8.15 м.д. Это свидетельствует о повышении электронной плотности на атоме азота амидного фрагмента. Гораздо в меньшей степени этому влиянию подвержен протон H-4 азакумариновой системы.

Такая корреляция спектральных параметров подтверждает не только влияние заместителей арильного фрагмента на распределение электронной плотности в молекуле, но и на характеристики внутримолекулярной связи, в данном случае определяющей нуклеофильные свойства, а, следовательно, и реакционную способность амидной группы 2-N-арилимино-7-азакумарин-3-карбоксамидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления (Т.пл.) получены на приборе фирмы Бюхи (Buchi) (Швейцария) модель В-520. Спектры ¹H-ЯМР синтезированных соединений получены на спектрометрах фирмы Вариан (Varian) Gemini-200 (200 MHz) и Bruker DRX500 (500 MHz) в DMSO-d₆ или DMSO + CCl₄ (1:3), химические сдвиги приведены в шкале д (м.д.). Внутренний стандарт тетраметилсилан.

Аналитическую ТСХ проводили на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol UV₂₅₄ (5 см × 15 см) (Kavalier, Czech Republic) или на стеклянных пластинках с 0.25 мм слоем силикагеля 60 F₂₅₄ (Merck, Germany). Визуализация осуществлялась с помощью УФ света на длине волны 254 нм. Для хроматографической очистки использовали силикагель 5-40 мкм (Chemapol, Czech Republic) и 63 мкм (EM Science, USA). В соответствии с данными LC/MS для большинства синтезированных соединений содержание основного вещества выше 95%.

5-Гидроксиметил-2-имино-8-метил-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 3. Смесь 10.18 г (0.05 моль) пиридоксала гидрохлорида (1) и 4.2 г (0.05 моль) амида циануксусной кислоты (2) растворяли в 50 мл абсолютного метанола при незначительном нагревании. К теплomu раствору (40 – 45 °С) по каплям прибавляли 1.0 мл (0.1 моль) очищенного пиперидина. Реакционную массу выдерживали при данной температуре и постоянном перемешивании в течение 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом, кристаллизовали из этанола. Выход 8.6 г (74%). Т.пл. 199 °С. ¹H ЯМР, д, м.д.: 2.48 (s, 3H, CH₃), 4.65 (d, 2H, CH₂), 5.30 (t, 1H, OH), 7.70 (s, 1H^b, NH₂), 8.19 (s, 1H, H-4), 8.50 (s, 1H, H-6), 9.04 (s, 1H^a, NH₂), 9.39 (s, 1H, NH).

Общий метод получения 5-гидроксиметил-8-метил-2-N-арилимино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамидов 5{1-8}. В теплый раствор (30 – 40°C) соответствующего ароматического амина (4{1-8}) (0.011 моль) в 50 мл ледяной уксусной кислоты вносили 2.3 г (0.01 моль) 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (3) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 20 – 30 минут. Далее смесь охлаждали. Образовавшийся обильный осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и кристаллизовали из смеси этанол – диметилформамид.

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2-метокси-фенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{1}. Выход 89% (оранжево-желтый порошок). Т.пл. 270 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.21 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (d, 2H, -CH₂-), 5.39 (t, 1H, OH), 6.98 (dt, 1H, Ar-H), 7.10 (t, 1H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H), 7.30 (d, 1H, Ar-H), 7.92 (br.s, 1H, N-H^b), 8.22 (s, 1H, H-6), 8.58 (s, 1H, H-4), 9.39 (br.s, 1H, N-H^b).

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2-этокси-фенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{2}. Выход 93% (желтый порошок). Т.пл. 252 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 1.16 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.00 (q, 2H, OCH₂CH₃), 4.70 (d, 2H, -CH₂-), 5.50 (t, 1H, OH), 6.93 – 7.14 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (dd, 1H, Ar-H), 8.13 (br.s, 1H, N-H^b), 8.25 (s, 1H, H-6), 8.58 (s, 1H, H-4), 9.60 (br.s, 1H, N-H^b).

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2,4-диметоксифенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{3}. Выход 86% (оранжевый порошок). Т.пл. 278-280 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 6H, 2OCH₃), 4.70 (s, 2H, -CH₂-), 5.48 (br.s, 1H, OH), 6.55 (dd, 1H, Ar-H), 6.64 (d, 1H, Ar-H), 7.47 (d, 1H, Ar-H), 8.02 (br.s, 1H, N-H^b), 8.25 (s, 1H, H-6), 8.52 (s, 1H, H-4), 9.71 (br.s, 1H, N-H^b).

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2,5-диметоксифенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{4}. Выход 95% (оранжевый порошок). Т.пл. 250-251 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.26 (s, 3H, CH₃), 3.69 (s, 6H, 2OCH₃), 4.72 (d, 2H, -CH₂-), 5.51 (t, 1H, OH), 6.71 (dd, 1H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, Ar-H), 7.00 (d, 1H, Ar-H), 8.08 (br.s, 1H, N-H^b), 8.25 (s, 1H, H-6), 8.56 (s, 1H, H-4), 9.41 (br.s, 1H, N-H^b).

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2-метокси-5-хлорфенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{5}. Выход 77% (желтый порошок). Т.пл. 279-282 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.25 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (d, 2H, -CH₂-), 5.50 (t, 1H, OH), 7.09 (d, 1H, Ar-H), 7.22 (dd, 1H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, Ar-H), 8.12 (br.s, 1H, N-H^b), 8.26 (s, 1H, H-6), 8.58 (s, 1H, H-4), 9.31 (br.s, 1H, N-H^b).

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2-метокси-4-хлор-5-метилфенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{6}. Выход 74% (желтый порошок). Т.пл. >300°C. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (s, 2H, -CH₂-), 6.93 (br.s, 1H, N-H^b), 7.06 (s, 1H, Ar-H), 7.25 (s, 1H, Ar-H), 8.23 (s, 1H, H-6), 8.56 (s, 1H, H-4), 9.09 (br.s, 1H, N-H^b).

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2,4-диметокси-5-хлорфенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{7}. Выход 81% (оранжевый порошок). Т.пл. >300 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (s, 2H, -CH₂-), 5.43 (br.s, 1H, OH), 6.85 (s, 1H, Ar-H), 7.63 (s, 1H, Ar-H), 7.94 (br.s, 1H, N-H^b), 8.24 (s, 1H, H-6), 8.55 (s, 1H, H-4), 9.54 (br.s, 1H, N-H^b).

5-Гидроксиметил-8-метил-2-N-(2,4-дихлорфенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид 5{8}. Выход 75% (желтый порошок). Т.пл. 252-254 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.25 (s, 3H, CH₃), 4.72 (d, 2H, -CH₂-), 5.52 (t, 1H, OH), 7.45 (dd, 1H, Ar-H), 7.57 (d, 1H, Ar-H), 7.69 (d, 1H, Ar-H), 8.15 (br.s, 1H, N-H^b), 8.27 (s, 1H, H-6), 8.65 (s, 1H, H-4), 9.11 (br.s, 1H, N-H^b).

Общий метод получения 3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-арилимино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-5-илметилацетатов 6{1-8}. В колбу, содержащую 5 мл уксусной кислоты и 5 мл уксусного ангидрида, помещали 0.001 моль соответствующего 5-гидроксиметил-8-метил-2-N-арилимино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (4{1-8}). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси содержимое колбы выливали в 40 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и кристаллизовали из смеси этанол – диметилформамид.

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2-метоксифенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-5-илметилацетат 6{1}. Выход 86% (оранжевый порошок). Т.пл. 185-186 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.01 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, COCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 5.32 (s, 2H, -CH₂-), 6.98 (t, 1H, Ar-H), 7.07 – 7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.37 (d, 1H, Ar-H), 8.36 (s, 1H, H-6), 8.36 (s, 1H, H-4), 12.48 (br.s, 1H, N-H).

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2-этоксифенил)имино-2H-пирано[2,3-с]пиридин-5-илметилацетат 6{2}. Выход 89% (красный порошок). Т.пл. 142 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 1.13 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 4.00 (q, 2H, OCH₂CH₃), 5.35 (s, 2H, -CH₂-), 6.97 (t, 1H, Ar-H), 7.00 – 7.15

(m, 2H, Ar-H), 7.31 (d, 1H, Ar-H), 8.34 (s, 1H, H-6), 8.34 (s, 1H, H-4), 12.37 (br.s, 1H, N-H).

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2,4-диметоксифенил)имино-2H-пирано[2,3-c]пиридин-5-илметилацетат 6{3}. Выход 92% (красный порошок). Т.пл. 202-203 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.00 (s, 3H, COCH₃), 2.21 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 6H, 2OCH₃), 5.31 (s, 2H, -CH₂-), 6.58 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (d, 1H, Ar-H), 8.34 (s, 1H, H-6), 8.34 (s, 1H, H-4), 12.80 (br.s, 1H, N-H).

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2,5-диметоксифенил)имино-2H-пирано[2,3-c]пиридин-5-илметилацетат 6{4}. Выход 83% (оранжевый порошок). Т.пл. 197-198 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.32 (s, 3H, COCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 6H, 2OCH₃), 5.34 (s, 2H, -CH₂-), 6.73 (dd, 1H, Ar-H), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 8.35 (s, 1H, H-6), 8.35 (s, 1H, H-4), 12.38 (br.s, 1H, N-H).

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2-метокси-5-хлорфенил)имино-2H-пирано[2,3-c]пиридин-5-илметилацетат 6{5}. Выход 79% (желтый порошок). Т.пл. 212-213 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, COCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (s, 2H, -CH₂-), 7.09 (d, 1H, Ar-H), 7.24 (dd, 1H, Ar-H), 7.50 (d, 1H, Ar-H), 8.35 (s, 1H, H-6), 8.37 (s, 1H, H-4), 12.31 (br.s, 1H, N-H).

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2-метокси-4-хлор-5-метилфенил)имино-2H-пирано[2,3-c]пиридин-5-илметилацетат 6{6}. Выход 87% (оранжевый порошок). Т.пл. 222 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.00 (s, 3H, COCH₃), 2.22 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (s, 6H, 2CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (s, 2H, -CH₂-), 7.06 (s, 1H, Ar-H), 7.40 (s, 1H, Ar-H), 8.34 (s, 1H, H-6), 8.34 (s, 1H, H-4), 12.33 (br.s, 1H, N-H).

Кафедра органической химии

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2,4-диметокси-5-хлорфенил)имино-2H-пирано[2,3-c]пиридин-5-илметилацетат 6{7}. Выход 91% (красный порошок). Т.пл. 226-228 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.34 (s, 3H, COCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 5.37 (s, 2H, -CH₂-), 6.81 (s, 1H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, Ar-H), 8.36 (s, 1H, H-6), 8.40 (s, 1H, H-4), 12.66 (br.s, 1H, N-H).

3-N-ацетилкарбамоил-8-метил-2-N-(2,4-дихлорфенил)имино-2H-пирано[2,3-c]пиридин-5-илметилацетат 6{8}. Выход 88 (оранжевый порошок). Т.пл. 201-202 °С. ¹H ЯМР (д, м.д.): 2.01 (s, 3H, COCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 5.34 (s, 2H, -CH₂-), 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.69 (s, 1H, Ar-H), 8.27 (s, 1H, H-6), 8.38 (s, 1H, H-4), 11.87 (br.s, 1H, N-H).

Работа выполнена при поддержке химической компании *Chemical Diversity Labs Inc.*, Сан-Диего, США.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маслов В.В. и др. Квант. электроника (Москва). 1989. Т.16. № 4. С. 709-714.
2. Асимов М.М. и др. Журн. прикл. спектр. 1990. Т.53. № 2. С. 201-207.
3. Chalom J. et al. Europe EP 516532; *Chem. Abstr.* 1991. 119. 28004.
4. Huang, C.-K. US Patent 5648373, 1997; *Chem. Abstr.* 1997. 126. 131382U.
5. Vylov I.E. et al. Eur. J. Med. Chem. 1999. V.34. P. 997-1001.
6. Коваленко С.М. и др. Физиологически активные вещества (Украина). 2002. № 1 (33). С. 14-25.
7. Горобец Н.Ю. и др. Вестник Харьковского университета. 2002. Т. 573. № 9. С. 62-77.
8. Ухов С.В. и др. Деп. рук. № 4189 (Рук. деп. в ВИНТИ 27.05.88). 1938. С.1-7.