

Синтез нових похідних 2-аміно-3-гетерил-5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-ону

О.В. Боровиков, В.М. Сапелкін, А.О. Приходько, С.М. Ярмолук*

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна*

Резюме. З метою розширення меж застосування реакції 3-ціанхромонів із метиленактивними сполуками й отримання нових представників 5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-ону вперше вивчено взаємодію 3-ціанобензопіран-4-онів із гетерилацетонітрилами. Встановлено, що продуктами реакції є 2-аміно-3-гетерил-5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-они. Таким чином, знайдено новий синтетичний підхід до синтезу мало дослідженого класу сполук — 2-аміно-3-гетерил-5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-онів.

Ключові слова: 2-аміно-3-гетерил-5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-они, 3-ціанобензопіран-4-они, гетерилацетонітрили.

Вступ. Похідні 5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридину мають досить широкий спектр біологічної активності. Вони виявляють антиалергічну (є інгібіторами пасивної шкірної анафілаксії [1, 2]) та противиразкову активність [1]. Бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-они також є потенційними протизапальними препаратами для лікування ревматичних захворювань, артриту [3, 4].

Одним з основних методів, який використовують для синтезу бензопірано[2,3-*b*]піридинів, є взаємодія 3-ціанобензопіран-4-онів із сполуками з активною метиленовою групою. Серед них найбільш дослідженими є реакції з β-дикарбонільними сполуками (β-дикетонами та похідними β-кетокислот) і похідними малонної кислоти (естери, амідни, нітрили) [1, 2, 5, 6]. Серед β-дикетонів було вивчено реакції з ацетилацетоном [6], 1,3-циклогександіоном [7] і димедоном [7, 8]. Також досліджено взаємодію з похідними β-кетокислот — естерами й амідами ацетооцтової кислоти [5, 6], естерами

ароїлоцтових кислот [5, 9], естерами ацетондикарбонової і β-кетодипінової кислоти [3]. Відповідні бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-они були також отримані при взаємодії 3-ціанобензопіран-4-онів із кетонами [5, 10], фенілацетонітрилом [5], фенілтіоацетонітрилом [5], *N*-ацетилгліцином [11, 12], 2-фенілазатіазолідин-4-оном [5]. Реакцію 3-ціанобензопіран-4-онів з гетерилацетонітрилами до цього часу не досліджено. Ця реакція дає можливість отримувати відповідні 2-аміно-5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-они із залишком гетероциклу в третьому положенні гетероциклічної системи. Метою нашої роботи було вивчення взаємодії препаративно доступних 3-ціанобензопіран-4-онів із гетерилацетонітрилами.

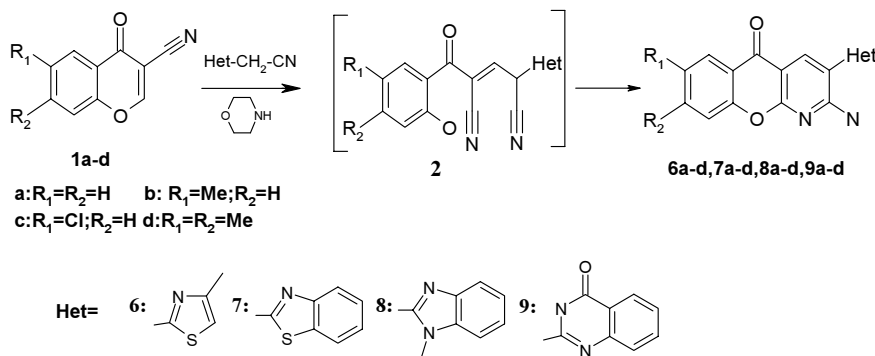
Результати й обговорення. Було досліджено реакцію 3-ціанобензопіран-4-онів **1a-d** з (4-метилтіазол-2-іл)ацетонітрилом **2**, (бензтіазол-2-іл)ацетонітрилом **3**, (1-метилбензімідазол-2-іл)ацетонітрилом **4**, (4-оксохіназолін-2-іл)ацетонітрилом **5**. Кип'ятіння суспензії 3-ціанобензопіран-4-онів **1a-d** із гетерилацетонітрилами **2-5** в етанолі в присутності каталітичної кількості морфоліну дає відповідні 2-аміно-3-гетерил-5*H*-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-они **6a-c**, **7a-d**, **8a-d**, **9a-c** з високими ви-

* Corresponding author.

Tel.: +38044-5222458

E-mail address: yarmoluksm@gmail.com

Синтез 2-аміно-3-гетерил-5H-[1]бензопірано[2,3-b]піридин-5-онів



ходами. Механізм реакції включає нуклеофільну атаку вуглецевим атомом метиленової групи гетерилацетонітрилу по другому положенню бензопіран-4-ону з розкриттям піронового кільця та утворенням інтермедіату **2**, що далі циклізується до відповідного 5H-[1]бензопірано[2,3-b]піридин-5-ону (схема 1). Морфолін відіграє в реакції роль основи, що активує метиленову групу метиленактивної сполуки [5, 6, 10, 12].

У такий спосіб нами синтезовано 14 нових похідних 2-аміно-3-гетерил-5H-[1]бензопірано[2,3-b]піридину. Хімічні структури синтезованих речовин, виходи реакцій і температури плавлення наведено в табл. 1. Будову речовин підтверджено за допомогою ПМР- і мас-спектроскопії. Для речовин, що добре розчинні в DMSO-d₆, у табл. 1 наведено дані ПМР-спектрів, для інших — дані мас-спектроскопії.

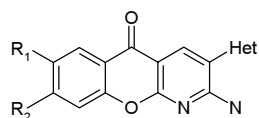
Висновки. Нами вперше досліджено реакцію 3-ціанобензопіран-4-онів із гетерилацетонітрилами. Встановлено, що продуктами реакції є малодосліджені 2-аміно-3-гетерил-5H-[1]бензопірано[2,3-b]піридин-5-они.

Експериментальна частина. Спектри ПМР виміряли на приладі «Varian VXR 400» з робочою частотою 400 МГц, розчинник — DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС. Величини хіміч-

них зсувів визначали з точністю до 0,01 м.ч. Мас-спектри записували на приладі «Agilent 1100 LC/MSD SL». Температури плавлення виміряли в запаяному капілярі з точністю до 1 °С. 3-Ціанобензопіран-4-они синтезували з відповідних 2'-гідроксиацетофенонів через 3-формілхромони. (4-Метилтіазол-2-іл)ацетонітрил **2** одержано за методикою, описаною в роботі [13], (бензтіазол-2-іл)ацетонітрил **3** — за методикою, описаною в [14], (1-метилбензімідазол-2-іл)ацетонітрил **4** — за методиками, описаними в [15, 16]. (4-Оксохіназолін-2-іл)ацетонітрил **5** синтезовано за методикою, описаною в роботі [17].

Загальна методика синтезу 2-аміно-3-гетерил-5H-[1]бензопірано[2,3-b]піридин-5-онів (6a-d, 7a-d, 8a-d, 9a-d). До суспензії 1,5 ммоль відповідного 3-ціанобензопіран-4-ону **1** і 1,5 ммоль відповідного гетерилацетонітрилу в 10 мл етанолу додають 2 краплі морфоліну. Реакційну суміш перемішують під час кипіння протягом 36 годин, потім її охолоджують, осад фільтрують і перекристалізують із диметилформаміду. Виходи продуктів реакції, температури плавлення отриманих речовин і дані ПМР-спектрів наведено в табл. 1.

Надійшла в редакцію 18.02.2010 р.

Фізико-хімічні, спектральні дані та виходи 2-аміно-3-гетерил-5Н-[1]бензопірано[2,3-*b*]піридин-5-онів **6a-c**, **7a-d**, **8a-d**, **9a-c****6a-c,7a-d,8a-d,9a-c**

№ сполуки	R ₁	R ₂	Het	T _{розп.} , °C	Дані ПМР, DMSO-d ₆ , δ	Дані мас-спектрів, m/z	Вихід, %
6a	H	H		>300	– *	310 [M+1] ⁺ , 311 [M+2] ⁺	95
6b	Me	H		295	2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,73 (s, 2H)	–	65
6c	Cl	H		>300	– *	344 [M] ⁺ , 346 [M+2] ⁺	90
7a	H	H		>300	7,49 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,94 (s, 2H)	–	80
7b	Me	H		>300	– *	360 [M+1] ⁺ , 361 [M+2] ⁺	76
7c	Cl	H		>300	7,32 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H)	–	82
7d	Me	Me		>300	– *	374 [M+1] ⁺ , 375 [M+2] ⁺	79
8a	H	H		>300	3,91 (s, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,13 (m, 3H), 8,54 (s, 1H)	–	69
8b	Me	H		>300	2,44 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,52 (s, 1H)	–	67
8c	Cl	H		>300	3,90 (s, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,52 (s, 1H)	–	60
8d	Me	Me		>300	– *	371 [M+1] ⁺ , 372 [M+2] ⁺	64
9a	H	H		>300	– *	357 [M+1] ⁺ , 358 [M+2] ⁺	90
9b	Me	H		>300	– *	371 [M+1] ⁺ , 372 [M+2] ⁺	93
9c	Cl	H		>300	– *	391 [M] ⁺ , 393 [M+2] ⁺	65

Примітка. * Для речовин, що погано розчиняються в ДМСО, структуру і чистоту підтверджено за допомогою мас-спектроскопії.

Synthesis of new 2-amino-3-hetaryl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-5-one derivatives

A.V. Borovikov, V.M. Sapelkin, A.O. Prykhod'ko, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnogo Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Summary. In order to decrease the limits of the reaction application and synthesis of new 5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-5-one derivatives reaction of 3-cyanobenzopyrane-4-ones and heterylacetonitriles has been studied. This reaction leads to expected 2-amino-3-hetaryl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-5-one derivatives. Thus, new synthetic route to rare 2-amino-3-hetaryl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-5-one derivatives has been developed.

Keywords: 2-amino-3-hetaryl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-5-ones, 3-cyanobenzopyrane-4-ones, heteryl-acetonitriles.

Перелік літератури

1. Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K., Sugihara H., Maki Yo., Sanno Ya. Studies on antianaphylactic agents. 7. Synthesis of antiallergic 5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridines // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, No. 5. — P. 559-568.
2. Ukawa K., Ishiguro T., Kuriki H., Nohara A. Synthesis of the metabolites and degradation products of 2-amino-7-isopropyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-3-carboxylic acid (Amoxanox) // *Chem. & Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, No. 10. — P. 4432-4437.
3. Kubo K., Ukawa K., Kuzuna S., Nohara A. Synthesis of (3-carboxy-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-2-yl)acetic acid derivatives, potential antiarthritic agents // *Chem. & Pharm. Bull.* — 1986. — Vol. 34, No. 3. — P. 1108-1117.
4. Langer P., Appel B. Efficient synthesis of benzopyrano[2,3-b]pyridines by sequential reactions of 1,3-bis-silyl enol ethers with 3-cyanobenzopyrylium triflates // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, No. 27. — P. 5133-5136.
5. Ibrahim M.A. Novel chromeno[2,3-b]pyridines from basic rearrangement of 4-oxo-chromene-3-carbonitrile // *Synth. Comm.* — 2009. — Vol. 39, No. 19. — P. 3527-3545.
6. Ghosh C., SinhaRoy D.K., Mukhopadhyay K.K. Heterocyclic systems. Part 6. Reactions of 4-oxo-4H-[1]benzopyran-3-carbonitriles with hydrazine, phenylhydrazine, hydroxylamine, and some reactive methylene compounds // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. and Bio-Org. Chem.* (1972-1999). — 1979. — P. 1964-1968.
7. Zheng H., Lin G., Weng L.L. Synthesis of 5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine derivatives // *Indian J. of Chem., Section B: Org. Chem. Including Med. Chem.* — 1998. — Vol. 37, No. 9. — P. 933-935.
8. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А., Демкович И.А. Трехкомпонентный синтез частично гидрированных хинолинов из 3-замещенных хромонов, димедона и ацетата аммония // *Известия Академии наук. Серия химическая.* — 2008. — № 10. — С. 2168-2171.
9. Schurreit T. 4-Hydroxy-2H-[1]benzopyran-2-ones als baustein zur synthese von bisbenzopyrano pyridinen // *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany).* — 1987. — Vol. 320, No. 6. — P. 500-506.
10. Ghosh C. K., Bhattacharyya S., Ghoshal N., Achari B. Benzopyrans. Part 38. Reactions of 4-oxo-4H-[1]benzopyran-3-carbaldehyde, -3-carbonitrile and -3-carboxylate with chloroacetone and a note on the stereochemistry of benzo[b]cyclopropa[e]pyrans // *J. Chem. Research.* — 1998. — No. 4 — P. 178-179.
11. Abdel-Rahman A.H., Hammouda M.A.A., El-Desoky S.I. Synthesis of some new azole, azepine, pyridine, and pyrimidine derivatives using 6-hydroxy-4H-4-oxo-[1]benzopyran-3-carboxaldehyde as a versatile starting material // *Heteroatom Chem.* — 2005. — Vol. 16, No. 1. — P. 20-27.
12. Ghosh C., Tewari N. Heterocyclic systems. 8. Condensation reactions of 4-oxo-4H-[1]benzopyran-3-carbonitrile // *J. Org. Chem.* — 1980. — Vol. 45, No. 10. — P. 1964-1968.
13. Воловенко Ю.М., Реснянская Е.В., Твердохлебов А.В. Синтез 3-гетарил-1,2,4,5-тетрагидропирроло-[1,2-а]хиназолин-2,5-дионов // *Химия гетероциклических соединений.* — 2002. — Т. 38, № 3. — С. 360-366.
14. Saito K., Kambe S., Nakano Yu., Sakurai A., Midorikawa H. Synthetic studies using α,β -unsaturated nitriles: a convenient preparation of 1,3-benzothiazole derivatives // *Synthesis.* — 1983. — No. 3. — P. 210-212.
15. Patent; Schering Aktiengesellschaft; WO2006/82107; (2006); (A1) German.
16. Copeland D. The preparation and reactions of 2-benzimidazolecarboxylic acid and 2-benzimidazoleacetic acid // *J. Am. Chem. Soc.* — 1943. — Vol. 65 — P. 1072.
17. Воловенко Ю.М., Хиля О.В., Воловенко Т.А., Шокол Т.В. Синтез и свойства 6,7,8-замещенных 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилов // *Химия гетероциклических соединений.* — 2002. — Т. 38, № 3. — С. 350-359.