

Обосян Нина Гарниковна

канд. хим. наук, доцент, Институт органической химии

Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Армении

Погосян Айкануш Рубеновна

младший научный сотрудник, Институт органической химии

Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Армении

Дашян Шушаник Шамировна.

канд. хим. наук, Институт органической химии

Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Армении

Балян Кристине Валериковна

канд. хим. наук, Институт органической химии

Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Армении

**О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ПИРАНОПИРИДИНКАРБОНИТРИЛОВ
С АЦЕТИЛАЦЕТОНОМ В ПРИСУТСТВИИ
АЦЕТАТА РТУТИ (II)**

Аннотация. Осуществлено взаимодействие *O*- и *C*- пиранопиридинкарбонитрилов с ацетилацетоном при электрофильном содействии ацетата ртути (II). Получены енольные тии- и оксизомеры конденсированных пропаргилзамещенных ацетилгидроксиметил-пентенилпиранопиридинкарбонитрилов. Выявлены оптимальные условия осуществления реакции.

Ключевые слова: пиранопиридинкарбонитрилы, ацетат ртути(II), ацетилацетон, енольные изомеры.

Известно, что пиридин и его аналоги обладают разнообразными видами биологической активности и входят в состав многих лекарственных препаратов. Ранее были осуществлены работы по разработке доступных методов синтеза производных конденсированных пиридинтионов и установлены определенные связи между их строением и проявляемой активностью [1-4].

Однако в литературе отсутствуют данные по взаимодействию O- и S- пропаргилзамещенных аналогов конденсированных пиранопиридинкарбонитрилов (1), полученных ранее [5,6] с ацетилацетоном в присутствии ацетата ртути(II).

Был поставлен целый ряд экспериментов по разработке оптимальных условий протекания реакции. В таблице приведены данные по взаимодействию O- и S- пропаргилзамещенных аналогов конденсированных пиранопиридинкарбонитрилов (1 а,б) с ацетилацетоном в присутствии ацетата ртути (II) с применением различных растворителей и условий восстановления.

Таблица

**Взаимодействие пиранопиридинкарбонитрилов с ацетилацетоном(АА)
в присутствии ацетата ртути (АР)**

	Температура, °С	Растворитель	Порядок добавления реагентов	Восстановитель	Выход 3 (%)
1.	45-50	диоксан	Соль АА к комплексу 1а и АР	NaBH ₄	15
2.	45-50	диоксан	Комплекс 1а и АР к соли АА	NaBH ₄ , HCl	25
3.	45-50	диоксан	Соль АА к комплексу 1б и АР	NaBH ₄	17
4.	45-50	диоксан	Комплекс 1б и АР к соли АА	NaBH ₄	20
5.	25-30	ТГФ	Соль АА к комплексу 1а и АР	NaBH ₄	50
6.	25-30	ТГФ	Комплекс 1а и АР к соли АА	NaBH ₄ , HCl	25
7.	25-30	ТГФ	Соль АА к комплексу 1б и АР	NaBH ₄	45
8.	25-30	ТГФ	Комплекс 1б и АР к соли АА	NaBH ₄ , HCl	25
9.	25-30	ДМСО	Соль АА к комплексу 1а и АР	NaBH ₄	Неидентифицируемые смеси
10.	25-30	ДМСО	Соль АА к комплексу 1б и АР	NaBH ₄ , HCl	Неидентифицируемые смеси

Используя в реакции меркурирования пиранопиридинкарбонитрилов в качестве СН-кислотного агента натриевую соль ацетилацетона и варьируя условиями протекания реакции и природой восстановителя удалось

осуществить алкилирование по пропаргильному фрагменту эфира (1а) и тиола (1б) с образованием соответствующих енольных изомеров (3а, б) с концевой двойной связью по следующей схеме последовательных превращений с промежуточным получением ртуторганических интермедиатов 2:

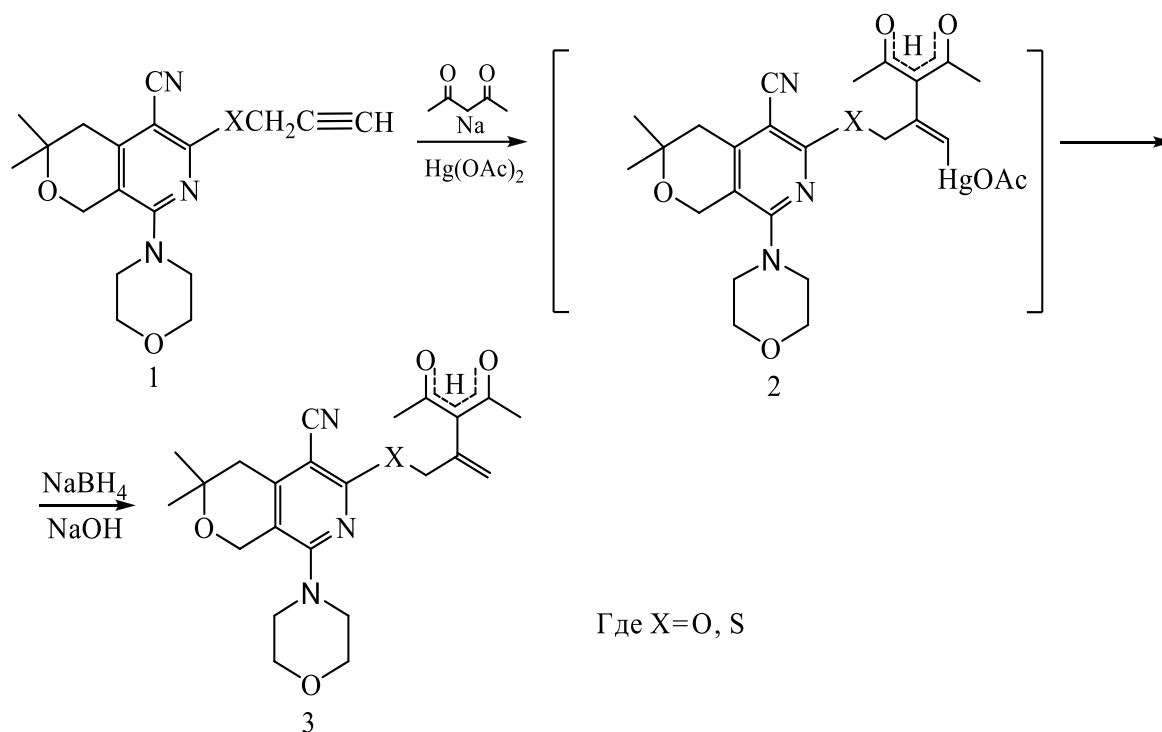


Схема 1. Меркурирование пиранопиридинкарбонитрилов

Таким образом, показано, что O- и S- пиранопиридинкарбонитрилы региоселективно взаимодействуют с ацетилацетоном в присутствии ацетата ртути(II), в результате которого после демеркурирования боргидридом натрия получают енольные изомеры ацетилгидроксиметилпентенил-пиранопиридинкарбонитрилов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 VX с резонансной частотой 300.077 и 75.462 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены для раствора DMSO- d_6 / CCl_4 : 1/3 относительно внутреннего TMC при 303 К. Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D спектров DEPT и HMQC. За ходом реакции следили по ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", проявители – KMnO_4 и пары йода. ГХ анализ

проведен на приборе "ЛХМ-80МД" (модель 3), на колонке длиной 1.5 м, заполненной инертном AW-NMDC, пропитанным 10% carbox-20M, скорость газа-носителя – 40 мл/мин, температура детектора – 250°C, испарителя – 200°C.

Общая методика взаимодействия 1 (а,б) с ацетилацетоном в присутствии ацетата ртути(II). 0.004 моль ацетата ртути растворяли в 10 мл ТГФ и по каплям прибавляли 0.004 моль соединений 1(а,б), полученных по методикам, приведенным в литературе [5,6]. Смесь перемешивали в течение 1ч при 25°C. Отдельно к 7 мл ацетилацетона добавляли 104 мг (0.0045 моль) натрия и интенсивно перемешивали 30 мин. К полученному раствору прибавляли заранее приготовленный комплекс ацетата ртути и соединений 1(а,б). Замечали покраснение желтой реакционной смеси, которую перемешивали 6 ч при 25°C. Восстановительное демеркурирование проводили добавлением 76 мг (0.002 моль) порошкообразного борогидрида натрия, растворенного в 10 мл 3М гидроксида натрия. Смесь перемешивали 2 ч при 25°C, оставили на ночь. Отогнали ТГФ, по каплям, во избежание экзотермии, прибавляли 25 мл воды, перемешивали 30 мин, экстрагировали CCl₄, отфильтровали аморфную ртуть, экстракты высушивали над сульфатом магния. После удаления CCl₄ выделяли:

а) 854 мг (50%) 6-(3-ацетил-4-гидрокси-2-метилепент-3-енилокси)-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил 3(а) с т. пл. 162-164°C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3), δ, м. д.: 1.32 с (6H, Me₂), 2.10 с (6H, COCH₃), 2.68 уш.с (2H, CH₂), 3.25-3.28 м (4H, CH₂N) и 3.64-3.68 м (4H, OCH₂ морфолин), 4.42д (2H, OCH₂, J 0.8Гц), 4.46 уш.с (2H, OCH₂), 5.11 д (1H, =CH, J 1.8Гц), 5.59 д.т (1H, =CH, J=0.8, 1.8Гц), 16.54 с (1H, OH). Найдено, %: С 64.90; Н 6.91; N 9.52. C₂₃H₂₉N₃O₅. Вычислено, %: С, 64.62; Н, 6.84; N, 9.83.

б) 799 мг 6-(3-ацетил-4-гидрокси-2-метилепент-3-енилтио)-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил 3(б) с т. пл. 168-170°C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3), δ, м. д.: 1.30 с (6H, Me₂), 2.08 с (6H, COCH₃), 2.68 уш.с (2H, CH₂), 3.34-3.38 м (4H) и 3.72-3.76

м (4H, 4CH₂ морфолин), 4.11 д (2H, SCH₂, *J* 0.8Гц), 4.46 уш.с (2H, OCH₂), 5.11 д (1H, =CH, *J* 1.8Гц), 5.59 д.т (1H, =CH, *J*=0.8, 1.8Гц), 16.54 с (1H, OH).
Найдено, %: С 62.90; Н 6.71; N 9.52; S 7.36. C₂₃H₂₉N₃O₄S. Вычислено, %: С, 62.28; Н, 6.59; N, 9.47; S, 7.23.

Список источников:

1. Buchanan J.G., Craven D. A., Wightman R.H., Harnden M.R. C-nucleoside studies. Part 2. Synthesis of some hydroxyalkylated pyrroloand thieno-[3,2-*d*]pyrimidines related to known antiviral acyclonucleosides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, p.195-202.
2. Chakrabort A.K., Gopalakrishnan B., Sobia M.E., Malde A. 3D-QSAR Studies on thieno[3,2-*d*]pyrimidines as Phosphodiesterase IV Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, v.13, № 8, p.1403-1408.
3. Taltavull J., Cracia J., Gavalda A., Anders H., Cordoba M., Miralpeix M., Viletla D., Beleta J., Ryder H., Pages L. Synthesis and Biological Activity of Pyrido [3',2':4,5] thieno [3,2-*d*] pyrimidines as Phosphodiesterase Type 4 Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2010, v.53, № 19, p. 6912-6922.
4. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Дашян Ш.Ш. Методы синтеза производных тиено [2,3-*b*] пиридинов и их конденсированных аналогов. *Хим.ж.Армении*, 2017, т. 70, № 4, с.179-198.
5. Обосян Н. Г., Балян К. В., Нерсисян Р. С., Саргсян А. Б., Кобалян В. М., Дашян Ш.Ш., Назарян И.М., Пароникян Е. Г. Синтез новых конденсированных тиопиридинов и их взаимодействие с ацетилацетоном в присутствии ацетата ртути (II). *ЖОХ*, 2019, т.89, вып. 8, с. 1195–1200.
6. Babaev E.V, Koval Y.I, Rybakov V.B, Paronikyan E.G, Stepanyan G.M, Paronikyan R.G, Dashyan Sh. Sh, Rzhhevskii S.A, Shadrin I.A. 2-Allyloxy/propargyloxy pyridines: synthesis, structure and biological activity. *Russ. Chem. Bull., International edition*, 2018, v.67, № 2, p.313-320.