

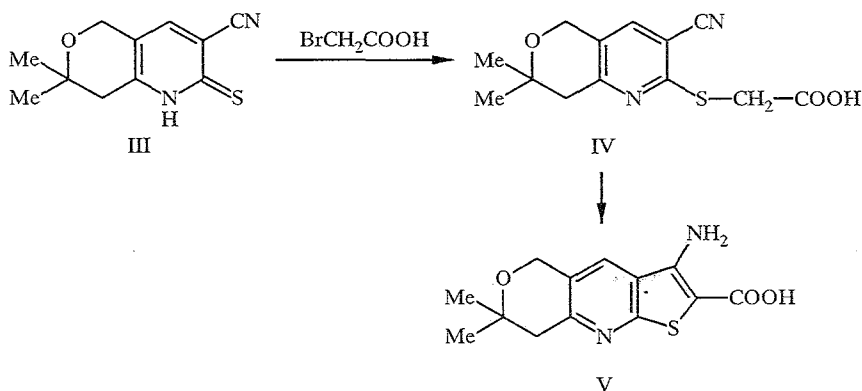
В. В. Дабаева, А. С. Норавян, Б. Д. Еномян

СИНТЕЗ ДИГИДРО-10Н-ПИРАНО[3',4': 5,6]ПИРИДО[3,2 : 4'',5'']ТИЕНО[3'',2''-d]ОКСАЗИНОВ[3,1] И -ПИРИМИДИНОВ

Разработаны удобные методы синтеза дигидро-10Н-пирано[3',4': 5,6]-пиридо[3,2 : 4'',5'']тиено[3'',2''-d]оксазинов[3,1] и -пиримидинов. Установлены оптимальные условия хлордеоксигенирования конденсированных тиенопиримидин-4-онов.

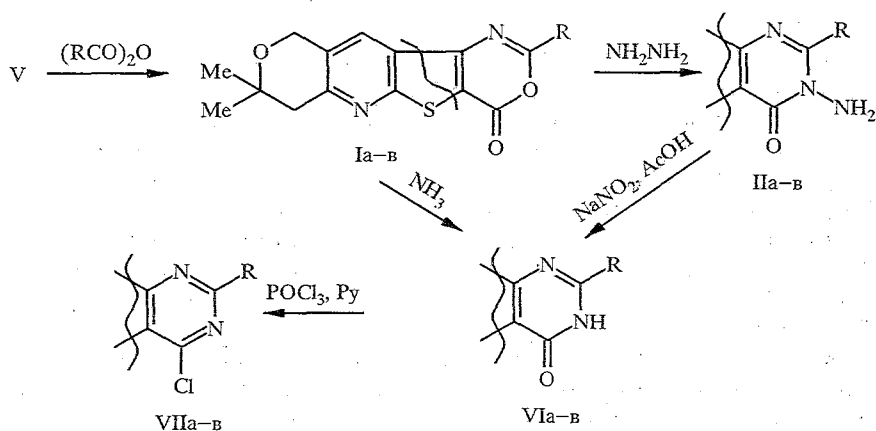
С целью поиска биологически активных соединений в ряду тиено[3,2-*b*]пиридинов, некоторые представители которых нашли широкое применение в медицине в качестве эффективных лекарственных средств (тиклопидин, тиноридин [1]), осуществлен синтез новых конденсированных гетероциклических систем, содержащих пиримидиновое и оксазиновое кольца.

В качестве исходного соединения для синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с тетрагидропирановым кольцом (Iа—в, IIа—и), использовали 2-тио-3-цианопроизводное III [2], которое легко алкилируется бромуксусной кислотой. Образующаяся кислота IV в присутствии алкоголята натрия в соответствии с закономерностями реакции Торпа—Циглера циклизуется в 3-амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пиримидин-2-карбоновую кислоту (V).



Реакцией полученной аминокислоты V с ангидридами уксусной, пропионовой и бензойной кислот синтезированы 2-метил, этил- и фенилзамещенные производные оксазинов (Iа—в). В последних обращает на себя внимание легкость замещения эндоциклического атома кислорода на остаток гидразина. При кипячении тиенооксазинов Iа—в с гидразингидратом в этаноле происходит раскрытие лактонного цикла с последующей циклизацией в 2-замещенные 3-амино-4-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-10Н-пирано[3',4': 5,6]пиридо[3,2 : 4'',5'']тиено[3'',2''-d]пиримидины IIа—в.

Аналогично при взаимодействии конденсированных оксазинов Iа—в с 25% раствором аммиака образуются производные IIг—е. Эти же соединения получены встречным синтезом: нагреванием 3-аминопроизводных пиридинонов с нитритом натрия в присутствии уксусной кислоты.



I, II, VI, VII а R = CH₃, б R = C₂H₅, в R = C₆H₅

Изучение реакции хлордеоксигенирования конденсированных пиридин-4-онов показало, что реакция идет гладко под действием хлороксида фосфора в присутствии пиридина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР получены на приборе Varian T-60, масс-спектры — на приборе MX-1303 с ионизирующим напряжением 70 эВ. ТСХ проводили на пластинках Silufol-254, проявитель — пары йода.

Характеристика синтезированных соединений Ia—в, IIa—в, IV, V, VIa—в, VIIa—в

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$ °C	R_f^a	Выход, % (метод)
Ia	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	242...244	0,78	73,3
Iб	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	197...198	0,56	59,4
Iв	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	207...208	0,77	60,7
IIa	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	181...182	0,51	46,7
IIб	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	201...202	—	63,6
IIв	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	271...273	0,71	55,7
IV	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	225...227	0,52	80,0
V	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	204...206	0,56	85,0
VIa	C ₁₅ H ₅ N ₃ O ₂ S	> 300 (с разл.)	—	56,7 (А), 53,6 (Б)
VIб	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	> 300 (с разл.)	—	57,1 (А), 52,3 (Б)
VIв	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	> 300 (с разл.)	—	63,7 (А), 51,3 (Б)
VIIa	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ OS	200...202	0,71	87,5
VIIб	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ OS	186...187	0,72	90,9
VIIв	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ OS	294...295	—	84,2

* В системе пиридин—бутанол, 1 : 3; Ia — этилацетат—гексан, 3 : 1; VIIa — этилацетат—гексан, 2 : 1; IV — пиридин—бутанол, 1 : 1.

Данные элементного анализа синтезированных соединений I, II, IV—VII соответствуют расчетным.

Характеристики соединений I, II, IV—VII приведены в таблице.

7,7-Диметил-3-циано-7,8-дигидро-5Н-пирано [4,3-*b*]пиридин-2-тиоуксусная кислота (IV). К смеси 2,2 г (0,01 моль) тиона III в 20 мл ДМФА добавляют 5,6 мл 10% раствора КОН в воде. К полученному раствору при энергичном перемешивании добавляют 1,4 г (0,01 моль) монобромуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2...3 ч, затем разбавляют 15 мл 10% раствора уксусной кислоты. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом, высушивают. Выход соединения III — 2,2 г. Спектр ПМР (ДМСО): 7,90 (1 Н, с, -CH), 4,38...4,17 (4 Н, м, 5-CH₂, S-CH₂), 2,50 (2 Н, т, 8-CH₂), 1,20 м. д. (6 Н, с, 7-(CH₃)₂). ИК спектр: 1570, 1620 (C=C, сопр.), 1710 (C=O), 2220 (C≡N), 3580 см⁻¹ (OH).

3-Амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота (V). К раствору этилата натрия, полученному из 0,5 г (0,02 г-атом) Na и 70 мл этилового спирта, добавляют 2,8 г (0,01 моль) кислоты IV, смесь кипятят при перемешивании 3 ч. После охлаждения реакционную массу разбавляют уксусной кислотой до кислой реакции, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом, перекристаллизовывают из диоксана. Выход кислоты V — 2,3 г. ИК спектр: 1560, 1590, 1610 (аром.), 1660 (C=O), 3200, 3340, 3430 см⁻¹ (NH₂, OH).

3-Замещенные 8,8-диметил-4-оксо-7,8-дигидро-10Н-пирано-[3',4' : 5,6]пиридо[3,2 : 4'',5'']тиено[3'',2''-*d*]оксазины[3,1] (Ia—в). А. Смесь 2,8 г (0,01 моль) кислоты V и 20 мл ангидрида соответствующей кислоты кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, водой, высушивают и получают соединения Ia—в. Спектр ПМР, Ia (CDCl₃): 8,11 (1 Н, с, 11-CH), 4,98 (2 Н, с, 10-CH₂), 3,05 (2 Н, с, 7-CH₂), 2,55 (3 Н, с, 2-CH₃), 1,35 м. д. (6 Н, с, 8-(CH₃)₂); Ib (CDCl₃): 2,70 (2 Н, кв, J = 7 Гц, CH₂—CH₃), 1,46...1,20 м. д. (9 Н, м, -CH₂—CH₃, 8-(CH₃)₂). Химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от таковых в спектре ПМР соединения Ia.

Б. Смесь 2,8 г (0,01 моль) кислоты V, 3,2 г (15 ммоль) ангидрида бензойной кислоты и 30 мл абсолютного этанола кипятят 4 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 20 мл эфира, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Во всех случаях (методы А и Б) продукты реакции перекристаллизовывают из этанола. Спектр ПМР, Ib (CDCl₃): 8,11 (1 Н, с, 11-CH), 7,43 (5 Н, с, C₆H₅), 4,98 (2 Н, с, 10-CH₂), 3,05 (2 Н, с, 7-CH₂), 1,35 м. д. (6 Н, с, 8-(CH₃)₂). ИК спектр Ia—в: 1560, 1590, 1620 (аром., C=C, C=N), 1750 см⁻¹ (C=O, лактон).

2-Замещенные 3-амино-8,8-диметил-4-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-10Н-пирано[3',4' : 5,6]-пиридо[3,2:4'',5'']тиено[3'',2''-*d*]пиримидины (IIa—в). Смесь 0,01 моль Ia—в, 5 мл гидразингидрата и 30 мл абсолютного этанола кипятят 5 ч. Растворитель упаривают досуха, остаток обрабатывают 20 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают и получают соединения IIa—в. ИК спектр IIa—в: 1540, 1590, 1610 (аром., C=C, C=N), 1680 (C=O), 3180, 3200, 3310 см⁻¹ (NH₂).

2-Замещенные 8,8-диметил-4-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-10Н-пирано-[3',4' : 5,6]пиридо[3,2 : 4'',5'']тиено[3'',2''-*d*]пиримидины (VIa—в). А. Смесь 0,01 моль Ia—в, 20 мл 25% водного раствора аммиака и 40 мл диоксана нагревают 2 ч при 25 °С. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом, высушивают. Перекристаллизовывают из ДМСО и получают соединения VIa—в. ИК спектр VIa—в: 1550, 1600, 1620 (аром., C=C, C=N, сопр.), 1680 (C=O), 3110 см⁻¹ (NH).

Б. К суспензии 0,01 моль IIa—в в 30 мл 50% уксусной кислоты, нагретой до 50 °С, по каплям добавляют 1,0 г (15 ммоль) нитрита натрия, растворенного в 10 мл воды. Нагревание продолжают до прекращения выделения диоксида азота. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Перекристаллизовывают из ДМСО и получают соединения VIa—в.

2-Замещенные 8,8-диметил-4-хлоро-7,8-дигидро-10Н-пирано[3',4' : 5,6]пиридо[3,2 : 4'',5'']тиено[3'',2''-*d*]пиримидины (VIIa—в). Смесь 0,01 моль VIa—в, 2 мл абсолютного пиридина и 30 мл хлороксида фосфора нагревают 4 ч при 105 °С. Избыток хлороксида фосфора отгоняют в вакууме, к остатку при охлаждении по каплям добавляют 20 мл ледяной воды. Затем смесь нейтрализуют 25% водным раствором аммиака, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола и получают соединения VIIa—в. ИК спектр VIIa—в: 1520, 1560, 1600 см⁻¹ (аром., C=C, C=N, сопр.). Спектр ПМР VIIa (CDCl₃): 8,65 (1 Н, с, 2-CH), 8,38 (1 Н, с, 11-CH), 4,84 (2 Н, с, 10-CH₂), 3,12 (2 Н, с, 7-CH₂),

2,82 (3 H, c, 2-CH₃), 1,22 м. д. (6 H, c, 8-(CH₃)₂); VIIб (CDCl₃): 3,23...2,84 (4 H, м, 7-CH₂), 1,58...1,25 м. д. (9 H, м, 8-(CH₃)₂, CH₂-CH₃); VIIи (CDCl₃): 7,45 м. д. (5 H, c, C₆H₅). Химические сдвиги остальных протонов соединений VIIб, в практически не отличаются от таковых в спектре ПМР соединения VIIа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Negwer M.* Organische chemische Arzneimittel und Synonyma. — Berlin, 1978. — Bd 1.—S. 606; Bd 2. — S. 1215.
2. *Пилосян С. Г., Дабаева В. В., Норавян А. С.* // Арм. хим. журн. — 1991. — Т. 44. — С. 479.

*Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миндзояна АН Республики Армения,
Ереван 375014*

Поступило в редакцию 15.11.94