

Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян

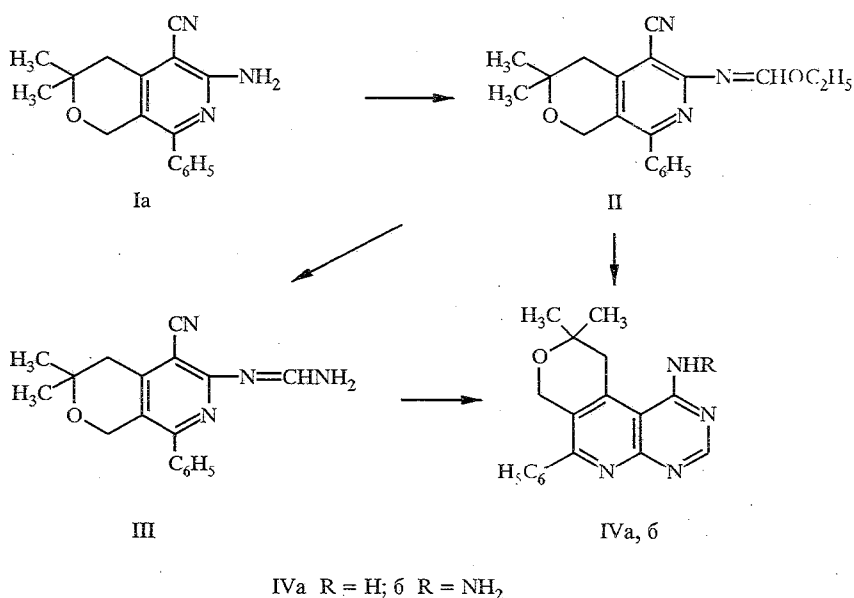
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ, КОНДЕНСИРОВАННЫХ С ТЕТРАГИДРОПИРАНОМ И ТЕТРАГИДРОТИОПИРАНОМ

Разработаны методы получения производных 10-амино(оксо)-, 8,10-диоксо-, 10-амино-8-оксо(тио)пирано(тиопирано) [4',3':4,5] пиридо[2,3-*d*] пириимидина на основе 3-амино(бензиламино)-4-циан(карбамоил)пирано(тиопирано) [3,4-*c*]-пиридинов.

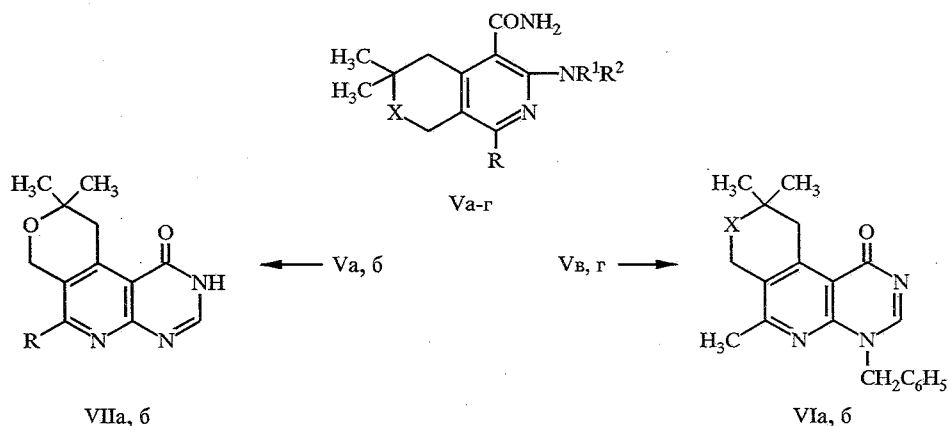
В ряду производных пиридо[2,3-*d*]пириимидина обнаружены соединения, обладающие широким спектром биологических свойств [1—3], что и обусловило наш интерес к поиску методов синтеза новых гетероциклических систем — пиридо[2,3-*d*]пириимидинов, конденсированных с тетрагидропираном и тетрагидротиопираном.

Синтез осуществлен замыканием пириимидинового цикла в положении с пирано(тиопирано) [3,4-*c*] пиридинового кольца различными методами.

Первый метод основан на взаимодействии аминонитрила Ia [4] с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты. Под действием этанольного раствора аммиака образующееся на первой стадии 3-этоксиметиленаминопроизводное II превращается в 3-аминометиленаминопроизводное III, которое далее циклизуется этилатом натрия в 10-аминопиридо[2,3-*d*]пириимидин IVa. Взаимодействие соединения II с гидразингидратом приводит к образованию 10-гидразинопериодического IVб. При этом нециклический промежуточный продукт не образуется.



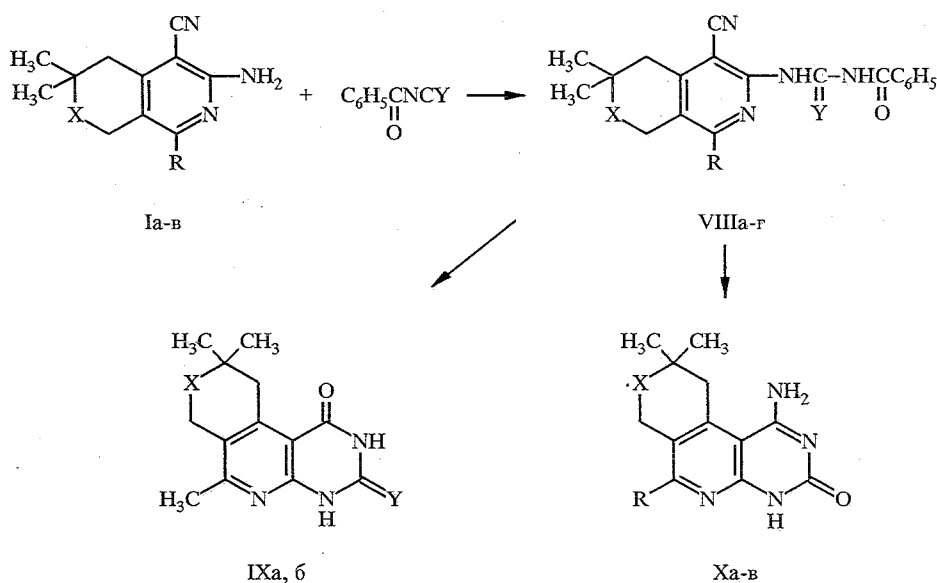
Второй метод, применяемый нами для синтеза производных конденсированных пиридо[2,3-*d*]пириимидинов, включает циклоконденсацию аминоамидов Va—г [4, 5] с этиловым эфиром ортомуравьиной кислоты.



Va X=O, R=CH₃, R¹=R²=H; 6 X=O, R=C₆H₅, R¹=R²=H; в X=O, R=CH₃, R¹=H, R²=CH₂C₆H₅; г X=S, R=CH₃, R¹=H, R²=CH₂C₆H₅; VIa X=O, 6 X=S; VIIa R=CH₃, 6 R=C₆H₅

В результате реакции получены 10-оксопиридо[2,3-*d*]пиримидины с бензильным заместителем в положении 7 — VIa,6 и без него — соединения VIIa,6.

С целью синтеза 8-оксо- и 8-тиопроизводных конденсированных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов разработан метод, заключающийся во взаимодействии аминонитрилов Ia—в [4, 5] с бензоилизо(тио)цианатом, с последующей циклизацией полученных N-бензоилуреидо(тиоуреидо)-производных VIIIa—г под действием основания.

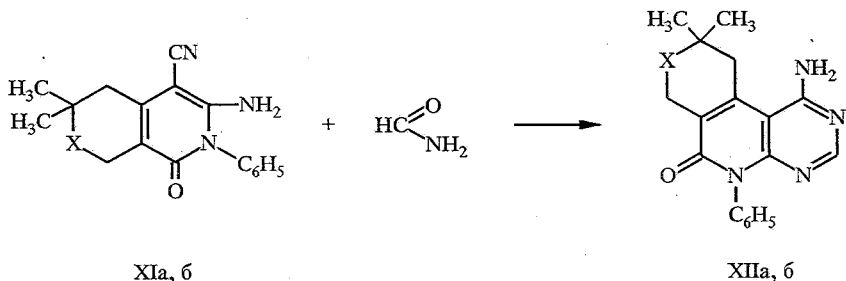


Ia, VIIIa, Xa X=O, R=C₆H₅; Ib, VIIIб, Xб X=O, R=CH₃; Ib, VIIIв,г, Xв X=S, R=CH₃; VIIIa—в Y=O; VIIIг Y=S; IXa X=Y=O; IXб X=Y=S

При использовании в качестве основания 1,5% водного раствора гидроксида калия образуются 8,10-диоксо- или 10-оксо-8-тиопроизводные IXa,6. Под действием 2,5% этанольного раствора гидроксида калия получают 10-амино-8-оксопроизводные Xa—в.

5-Оксо-6-фенилпиридо[2,3-*d*]пиримидины XIIa,6 нам удалось получить из соответствующего аминонитрила XIa,6 [6] под действием формамида.

Другие методы для получения производных 5-оксо-6-фенилпиридо[2,3-*d'*]пиримидинов оказались непригодными.



XIa, XIIa X = O; XIб, XIIб X = S

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ПМР и масс-спектров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Varian T-60 в CDCl_3 (II, VIa), $\text{DMSO}-d_6$ (III, IV, VIb, VIIb), пиридине - D_5 (VIIIb, г, IXb, XIa). Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре MX-1303 с прямым вводом образца. Чистоту полученных веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с применением систем: этанол—гексан, 1 : 2 (II, III, VIIIb, в, IXa, б); бутанол—уксусная кислота—вода, 4 : 2 : 5 (IVa, б, VIa, VIIa, б, VIIIг, Xa—в); пиридин—этанол, 1 : 1 (VIb, VIIIa, XIa, б).

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N и S соответствуют расчетным.

Характеристики соединений VI—XII приведены в таблице.

6,6-Диметил-1-фенил-4-циано-3-этоксиметиленамино-5,6-дигидро-8Н-пирано[3,4-с]-пиридин (II, C₂₀H₂₁N₃O₂). Смесь 2,8 г (0,01 моль) соединения Ia, 25 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и 1 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 10 ч. Отгоняют избыток эфира, добавляя петролейный эфир, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. *T*_{пл} 94...95 °С (этанол). *R*_f 0,71. ИК спектр: 1590 (C=Car), 1630 (C=N), 2230 см⁻¹ (CN).

Характеристики соединений VI—XII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	R_f	Выход, %
VIa	$C_{20}H_{21}N_3O_2$	214...215	0,72	72
VIб	$C_{20}H_{21}N_3OS$	178...179	0,71	63
VIIa	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	351...352	0,52	86
VIIб	$C_{18}H_{17}N_3O_2$	246...247	0,66	65
VIIIa	$C_{25}H_{22}N_4O_3$	227...228	0,58	88
VIIIб	$C_{20}H_{20}N_4O_3$	236...237	0,54	90
VIIIв	$C_{20}H_{20}N_4O_2S$	193...194	0,62	86
VIIIг	$C_{20}H_{20}N_4OS_2$	194...195	0,69	67
IXa	$C_{13}H_{15}N_3O_3$	275...276	0,78	71
IXб	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$	253...254	0,81	73
Xa	$C_{18}H_{18}N_4O_2$	273...274	0,59	67
Xб	$C_{13}H_{16}N_4O_2$	317...318	0,51	63
Xв	$C_{13}H_{16}N_4OS$	265...266	0,74	83
XIIa	$C_{18}H_{18}N_4O_2$	335...336	0,58	78
XIIб	$C_{18}H_{18}N_4OS$	258...259	0,62	58

Спектр ПМР: 8,43 (1H, с, CH); 7,35 (5H, с, C₆H₅); 4,61 (2H, т, CH₂O); 4,36 (2H, т, $J = 7$ Гц, CH₂CH₃); 2,88 (2H, т, CH₂); 1,23...1,43 м. д. (9H, м, 3CH₃). Выход 2,3 г (68,5%).

3-Аминометиленамино-6,6-диметил-1-фенил-4-циан-5,6-дигидро-8Н-пирано [3,4-с]пиридин (III, C₁₈H₁₈N₄O). Смесь 3,35 г (0,01 моль) соединения II и 60 мл 25% этанольного раствора аммиака оставляют при 20...22 °С на 48 ч. Отгоняют этанол, добавляют 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. $T_{пл}$ 152...153 °С (этанол), R_f 0,73. ИК спектр: 1580 (C=С_{ар}), 1670 (C=N), 2230 (CN), 3330, 3460 см⁻¹ (NH₂). Спектр ПМР: 8,43 (1H, с, CH); 8,01 (2H, уш. с, NH₂); 7,43 (5H, с, C₆H₅); 4,55 (2H, т, CH₂O); 2,83 (2H, т, CH₂); 1,31 м. д. (6H, с, 2CH₃). Выход 2,95 г (96,2%).

10-Амино-2,2-диметил-5-фенил-1,2-дигидро-4,8Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидин (IVa, C₁₈H₁₈N₄O). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0,69 г (0,03 моль) натрия и 60 мл этанола, прибавляют 3,06 г (0,01 моль) соединения III. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. $T_{пл}$ 283...284 °С (ДМСО). R_f 0,64. ИК спектр: 1580 (C=С_{ар}), 1650 (NH₂ деф.), 3290, 3430 см⁻¹ (NH₂). Спектр ПМР: 8,73 (1H, с, CH); 7,53...7,91 (7H, м, NH₂C₆H₅); 4,71 (2H, т, CH₂O); 3,36 (2H, т, CH₂); 1,23 м. д. (6H, с, 2CH₃). Масс-спектр, m/z (I , %): M^+ 306 (78), 291 (100), 262 (31), 236 (34). Выход 2,95 г (96,3%).

10-Гидразино-2,2-диметил-5-фенил-1,2-дигидро-4,8Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидин (IVb, C₁₈H₁₉N₅O). Смесь 3,35 г (0,01 моль) соединения II, 8 мл гидразингидрата и 25 мл этанола кипятят с обратным холодильником 3,5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. $T_{пл}$ 327...328 °С (ДМСО). R_f 0,72. ИК спектр: 1590 (C=С_{ар}), 1650 (NH₂ деф.); 3210...3440 см⁻¹ (NH, NH₂). Масс-спектр, m/z (I , %): M^+ 321 (75), 305 (50), 263 (67), 248 (100). Выход 2,25 г (70,2%).

7-Бензил-10-оксо-2,2,5-триметил-1,2-дигидро-4,8Н-пирано(тиопирано)[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидины (VIa,б). Смесь 0,01 моль соединения Vb,г, 15 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и 15 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 2 ч. Отгоняют эфир и ангидрид, добавляют 5 мл 10% водного раствора гидроксида калия, отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола. ИК спектры: 1580 (C=С_{ар}), 1600...1610 (C=N), 1640...1650 см⁻¹ (CO). Спектр ПМР VIa: 8,56 (1H, с, CH); 7,36 (5H, м, C₆H₅); 5,61 (2H, с, CH₂C₆H₅); 4,81 (2H, т, CH₂O); 3,46 (2H, т, CH₂); 2,53 (3H, с, CH₃); 1,33 м. д. (6H, с, 2CH₃). Спектр ПМР VIб: 8,33 (1H, с, CH); 7,36 (5H, м, C₆H₅); 5,46 (2H, с, CH₂C₆H₅); 3,78 (2H, т, CH₂S); 3,53 (2H, т, CH₂); 2,55 (3H, с, CH₃); 1,25 м. д. (6H, с, 2CH₃). Масс-спектр, m/z (I , %), VIa: M^+ 335 (41), 320 (100), 276 (13), 228 (15). VIб: M^+ 351 (100), 336 (64), 323 (93), 318 (29), 308 (42).

2,2-Диметил-5-замещенные-10-оксо-1,2-дигидро-4,8Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидины (VIIa,б). Смесь 0,01 моль соединений Va,б, 5 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и 5 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 7 ч. После охлаждения отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают водой и этанолом. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты. ИК спектр: 1580...1600 (C=С_{ар}), 1620 (C=N), 1700 (CO), 3480 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР VIIб: 8,26 (1H, с, CH); 7,56 (5H, с, C₆H₅); 4,66 (2H, т, CH₂O); 1,95 (2H, т, CH₂); 1,28 м. д. (6H, с, 2CH₃). Масс-спектр, m/z (I , %), VIIa: M^+ 245 (54), 230 (35), 216 (34), 188 (73), 187 (100).

6,6-Диметил-3-*N*-бензоилуреидо(тиоуреидо)-5-замещенные-4-циан-5,6-дигидро-8Н-пирано(тиопирано)[3,4-с]пиридины (VIIIa—г). К раствору 0,01 моль соединений Ia—в в 40 мл сухого бензола по каплям добавляют 0,015 моль бензоилизо(тио)цианата. Смесь кипятят с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают эфиром. Перекристаллизовывают из бензола. ИК спектр: 1180 (C=S), 1580...1600 (C=С_{ар}), 1700...1740 (CO), 2220...2250 (CN), 3200...3400 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР VIIIб: 7,61...8,26 (5H, м, C₆H₅); 4,81 (2H, т, CH₂O); 2,95 (2H, т, CH₂); 2,21 (3H, с, CH₃); 1,23 м. д. (6H, с, 2CH₃). VIIIб: 7,93...8,26 (2H, уш. с, C₆H₅); 7,33...7,76 (3H, уш. с, C₆H₅); 3,71 (2H, т, CH₂S); 3,15 (2H, т, CH₂); 2,41 (3H, с, CH₃); 1,32 м. д. (6H, с, 2CH₃). VIIIг: 7,83...8,16 (2H, уш. с, C₆H₅); 7,31...7,66 (3H, уш. с, C₆H₅); 3,78 (2H, т, CH₂S); 3,18 (2H, т, CH₂); 2,45 (3H, с, CH₃); 1,3 м. д. (6H, с, 2CH₃).

8-Оксо(тио)-10-оксо-2,2,5-триметил-1,2-дигидро-4,7,9Н-пирано(тиопирано)[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидины (IXa,б). Смесь 0,01 моль соединений VIIIб,г и 80 мл 1,5% водного раствора гидроксида калия кипятят с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения полученный раствор нейтрализуют 18% раствором соляной кислоты, отфильтровывают выпавшие

кристаллы и промывают водой. Перекристаллизовывают из ДМФА. ИК спектр: 1180 (C=S), 1580 (C=Car), 1660...1670 (CO), 1700 (CO), 3460...3590 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР IXб: 2,51 (2H, т, CH₂S); 2,22 (5H, м, CH₂, CH₃); 1,24 м. д. (6H, с, 2CH₃). Масс-спектр, m/z (I, %), IXа: M^+ 261 (44), 246 (54), 232 (22), 204 (75), 203 (100). IXб: M^+ 293 (97), 278 (17), 260 (13), 250 (100), 233 (10).

10-Амино-2,2-диметил-5-замещенные-8-оксо-1,2-дигидро-4,7Н-пирано(тиопирано) [4',3' : 4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидины (Ха—в). Смесь 0,01 моль соединений VIIа—в и 55 мл 2,5% этанольного раствора гидроксида калия кипятят с обратным холодильником 8 ч. После охлаждения отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают водой. Перекристаллизовывают из нитрометана. ИК спектр: 1580...1600 (C=Car), 1660...1690 (CO), 3330...3450 cm^{-1} (NH₂, NH). Масс-спектр, m/z (I, %), Ха: M^+ 322 (100), 307 (87), 292 (38), 278 (20), 262 (82).

10-Амино-2,2-диметил-5-оксо-6-фенил-1,2-дигидро-4,8Н-пирано(тиопирано) [4',3' : 4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидины (XIа,б). Смесь 0,01 моль соединений XIа,б и 30 мл формамида кипятят 4 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом. Перекристаллизовывают из ДМФА. ИК спектр: 1600...1630 (C=C, C=N), 1650...1670 (CO), 3310...3480 cm^{-1} (NH₂). Спектр ПМР XIа: 8,31 (1H, с, CH); 8,0 (2H, с, NH₂); 7,05...7,56 (5H, м, C₆H₅); 4,92 (2H, т, CH₂O); 3,24 (т, CH₂); 1,46 м. д. (6H, с, 2CH₃).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Duch D. S., Edelstein M. P., Bowers S. W., Nichol C. A. // Cancer Res. — 1982. — Vol. 42. — P. 3987.
2. Pat. 3950160 USA / Abu El-Haj M. I. // C. A. — 1976. — Vol. 85. — 29577j.
3. Bennett L. R., Blakley C. L., Fleming R. W. // J. Med. Chem. — 1981. — Vol. 24. — P. 382.
4. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Нораян А. С., Пароникян Р. Г. // Арм. хим. журн. — 1989. — Т. 42. — С. 766.
5. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Нораян А. С., Мелконян Дж. А. // Арм. хим. журн. — 1991. — Т. 44. — С. 250.
6. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Нораян А. А., Вартамян С. А. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 989.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики
Армения, Ереван 375014

Поступило в редакцию 15.10.93