

В. В. Дабеева, М. Р. Багдасарян, А. С. Норавян\*

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРАНО[4,3-*b*]ТИЕНО[3,2-*e*]ПИРИДИНА И  
ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНА

Показано, что при взаимодействии 2-метил(пропил)замещённых 8,8-диметил-7,10-дигидро-4Н,8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3]оксазинов с первичными аминами образуются 2-метил(пропил)замещённые 8,8-диметил-7,10-дигидро-8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3]пиримидин-4(3Н)-оны либо N-алкил-3-ацетил(бутирил)амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-2-карбоксамиды в зависимости от стерических затруднений в аминах.

**Ключевые слова:** N-алкил-3-ацетиламино-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-2-карбоксамиды, 7,10-дигидро-8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-4-оны, 7,10-дигидро-4Н,8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3Н)-оны, 7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиримидины, циклизация.

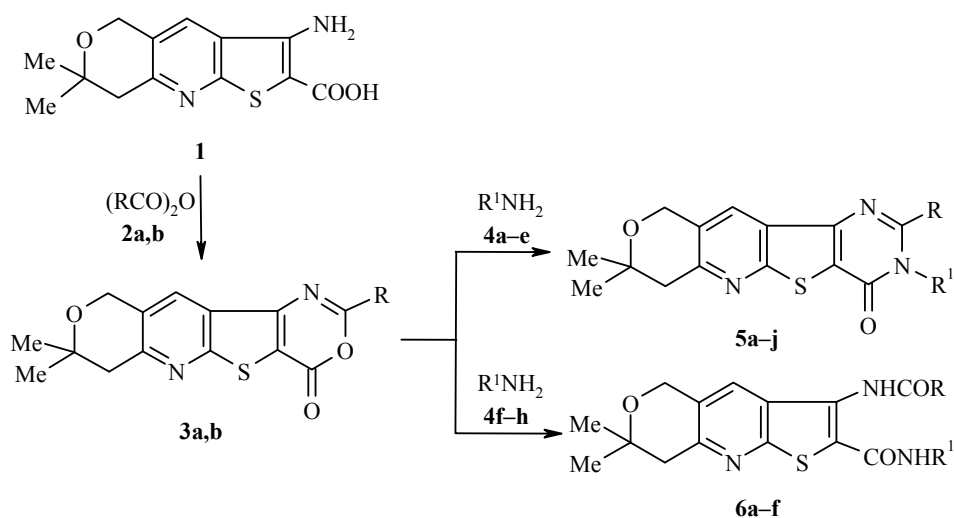
Производные конденсированных соединений, включающих в качестве фрагмента систему тиено[2,3-*b*]пиридина, проявляют ценные биологические свойства [1, 2]. С целью получения и исследования биологической активности новых представителей указанного ряда нами разработан метод их синтеза на основе 3-амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-2-карбоновой кислоты (1).

Кислота **1** получена гидролизом её этилового эфира [3] водным раствором NaOH. Ранее эта кислота была синтезирована из 7,7-диметил-2-сульфанил-3-циано-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридина и бромуксусной кислоты [4]. Кипячение аминокислоты **1** с уксусным (**2a**) или масляным (**2b**) ангидридами приводит к 2-метил- или 2-пропилзамещённым 8,8-диметил-7,10-дигидро-4Н,8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-4-онам **3a,b**. При изучении взаимодействия соединений **3a,b** с первичными аминами **4a-h** было обнаружено, что в зависимости от структуры последних образуются разные продукты. Так, из аминов **4a-e** с выходами 63–76% были синтезированы производные 7,10-дигидро-8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина **5a-j**. В тех же условиях из стерически более затруднённых аминов **4f-h** с выходами 63–67% были получены производные 7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридина **6a-f**. Продукты **6a-f** даже при длительном нагревании не циклизуются.

Физико-химические характеристики соединений 1, 3b, 5a–j, 6a–f

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	$R_f$	Выход, %
		С	Н	Н	С			
<b>1</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>56.25</u>	<u>5.01</u>	<u>10.12</u>	<u>11.45</u>	204–205 204–206 [4]	0.56	89
		56.10	5.07	10.06	11.52			
<b>3b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>61.68</u>	<u>5.56</u>	<u>8.59</u>	<u>9.93</u>	202–204	0.57	58
		61.79	5.49	8.48	9.70			
<b>5a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>60.88</u>	<u>5.60</u>	<u>13.45</u>	<u>10.11</u>	222–223	0.61	73
		60.93	5.43	13.32	10.17			
<b>5b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>64.56</u>	<u>6.61</u>	<u>11.45</u>	<u>8.75</u>	162–163	0.62	69
		64.66	6.78	11.31	8.63			
<b>5c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>67.54</u>	<u>5.58</u>	<u>10.61</u>	<u>8.28</u>	209–210	0.63	76
		67.50	5.41	10.73	8.19			
<b>5d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>68.43</u>	<u>5.88</u>	<u>10.47</u>	<u>8.13</u>	229–230	0.59	76
		68.12	5.72	10.36	7.91			
<b>5e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>60.76</u>	<u>6.41</u>	<u>13.39</u>	<u>7.82</u>	180–185	0.58	76
		60.85	6.32	13.52	7.74			
<b>5f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>63.12</u>	<u>6.25</u>	<u>12.32</u>	<u>9.28</u>	167–168	0.57	66
		62.95	6.16	12.23	9.34			
<b>5g</b>	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>65.99</u>	<u>7.28</u>	<u>10.61</u>	<u>8.22</u>	150–151	0.61	63
		66.13	7.32	10.52	8.03			
<b>5h</b>	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>68.77</u>	<u>6.13</u>	<u>9.98</u>	<u>7.59</u>	210–211	0.63	69
		68.71	6.02	10.02	7.64			
<b>5i</b>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>69.33</u>	<u>6.13</u>	<u>9.58</u>	<u>7.43</u>	185–186	0.62	69
		69.26	6.28	9.69	7.40			
<b>5j</b>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.33</u>	<u>6.78</u>	<u>12.77</u>	<u>7.38</u>	175–176	0.59	71
		62.42	6.83	12.66	7.25			
<b>6a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.70</u>	<u>6.83</u>	<u>10.29</u>	<u>8.11</u>	209–210	0.61	67
		62.82	6.78	10.47	7.99			
<b>6b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>60.82</u>	<u>6.59</u>	<u>11.22</u>	<u>8.49</u>	241–242	0.62	65
		60.78	6.71	11.19	8.54			
<b>6c</b>	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>65.79</u>	<u>6.13</u>	<u>9.71</u>	<u>7.44</u>	198–199	0.63	65
		65.88	6.22	9.60	7.33			
<b>6d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>64.28</u>	<u>7.33</u>	<u>9.83</u>	<u>7.39</u>	192–193	0.59	66
		64.31	7.27	9.78	7.46			
<b>6e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.44</u>	<u>7.28</u>	<u>10.33</u>	<u>8.12</u>	169–170	0.60	63
		62.50	7.24	10.41	7.95			
<b>6f</b>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.13</u>	<u>6.59</u>	<u>9.13</u>	<u>6.94</u>	182–183	0.58	64
		67.07	6.71	9.02	6.89			

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа (табл. 1), спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2, 3), а также данными ИК спектров.



2a, 3a, 5a–e, 6a–c R = Me; 2b, 3b, 5f–j, 6d–f R = Pr; 4a, 5a,f R<sup>1</sup> = Me; 4b, 5b,g R<sup>1</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>,

4c, 5c,h R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Ph; 4d, 5d,i R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph; 4e, 5e,j R<sup>1</sup> =

4f, 6a,d R<sup>1</sup> = *c*-Hex; 4g, 6b,e R<sup>1</sup> = *s*-Bu; 4h, 6c,f R<sup>1</sup> = CHMeCH<sub>2</sub>Ph

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на приборе Varian Mercury 300VX (300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1321А с системой прямого ввода образца в источник ионов и энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Чистота соединений контролировалась с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: пиридин–бутанол, 1:3 (соединения 1, 3b, 5), и пиридин–бутанол, 1:1 (соединение 6). В тех же условиях определялись и значения R<sub>f</sub>, приведённые в табл. 1.

**3-Амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоновая кислота (1).** Смесь 3.1 г (0.01 моль) этилового эфира кислоты 1 и 50 мл 5% водного раствора NaOH кипятят 4 ч. После охлаждения к реакционной массе добавляют уксусную кислоту до pH 6, выпавшие кристаллы кислоты 1 отфильтровывают, промывают водой, этанолом, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр соответствует данным [4]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.30 (6H, с, 7-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.87 (2H, с, 8-CH<sub>2</sub>); 4.82 (2H, с, 5-CH<sub>2</sub>); 6.95 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 8.11 (1H, с, 4-CH); 12.00 (1H, уш. с, COOH).

**2,8,8-Триметил-7,10-дигидро-4H,8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-4-он (3a)** синтезируют, как описано ранее [4], кипячением кислоты 1 с уксусным ангидридом в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавшие кристаллы продукта 3a отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Получают соединение 3a, выход 74%, т. пл. 243–244 °С (т. пл. 242–243 °С [4]).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений 5a–j

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)										11-CH (1H, c)	
	8Н-Пирановый фрагмент				R							
	8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6H, c)	7-CH <sub>2</sub> (2H, c)	10-CH <sub>2</sub> (2H, c)	CH <sub>3</sub> (3H)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (2H, м)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (2H, т)	R <sup>1</sup>					
<b>5a</b>	1.33	2.95	4.90	2.52 (c)	–	–	3.62 (3H, c, CH <sub>3</sub> )					8.18
<b>5b</b>	1.33	2.96	4.90	2.70 (c)	–	–	0.97 (3H, м, CH <sub>3</sub> ); 1.39–1.47 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.73 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.10 (2H, м, NCH <sub>2</sub> )					8.18
<b>5c</b>	1.33	2.97	4.90	2.59 (c)	–	–	5.46 (2H, c, NCH <sub>2</sub> ); 7.21–7.36 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )					8.20
<b>5d</b>	1.33	2.97	4.90	2.50 (c)	–	–	3.05 (2H, м, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.33 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 7.19–7.32 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )					8.18
<b>5e</b>	1.33	2.97	4.90	2.74 (c)	–	–	2.52 (4H, м, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ); 2.66 (2H, т, J = 6.7, 3-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.59 (4H, м, CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ); 4.24 (2H, т, J = 6.7, 3-NCH <sub>2</sub> )					8.18
<b>5f</b>	1.33	2.96	4.90	1.12 (т, J = 7.3)	1.91	2.88 (J = 7.5)	3.65 (3H, c, CH <sub>3</sub> )					8.16
<b>5g</b>	1.33	2.96	4.91	1.12 (т, J = 7.4)	1.93	2.87 (J = 7.5)	0.97 (3H, м, CH <sub>3</sub> ); 1.44 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.72 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.10 (2H, м, NCH <sub>2</sub> )					8.16
<b>5h</b>	1.33	2.98	4.92	0.99 (т, J = 7.4)	1.82	2.78 (J = 7.4)	5.46 (2H, c, NCH <sub>2</sub> ); 7.17–7.36 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )					8.19
<b>5i</b>	1.33	2.98	4.92	1.03 (J = 7.4)	1.83	2.67 (J = 7.4)	3.04 (2H, м, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.33 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 7.18–7.32 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )					8.17
<b>5j</b>	1.32	2.97	4.91	1.12 (т, J = 7.4)	1.94	2.94 (J = 7.5)	2.53 (4H, м, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ); 2.66 (2H, т, J = 6.7, 3-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.60 (4H, м, CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ); 4.25 (2H, т, J = 6.7, 3-NCH <sub>2</sub> )					8.17

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений ба-f

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)									
	5H-Пирановый фрагмент					R				
	7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6H, c)	5-CH <sub>2</sub> (2H, c)	8-CH <sub>2</sub> (2H, c)	CH <sub>3</sub> (3H)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (2H, м)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (2H, т)	R <sup>1</sup>	3-NH (1H, уш. c)	2-CONH (1H, д)	4-CH (1H, c)
<b>6a</b>	1.31	4.85	2.91	2.17 (c)	-	-	1.16-1.47 (5H, м) и 1.62-1.95 (5H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ); 3.78 (1H, м, NCH)	10.44	7.79 (J = 8.0)	7.89
<b>6b</b>	1.32	4.85	2.91	2.17 (c)	-	-	0.96 (3H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.20 (3H, д, J = 6.6, CHCH <sub>3</sub> ); 1.56 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.94 (1H, м, CH)	10.35	7.75 (J = 8.1)	7.88
<b>6c</b>	1.32	4.86	2.90	2.15 (c)	-	-	1.18 (3H, д, J = 6.6, CH <sub>3</sub> ); 2.72 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 13.1, J <sub>2</sub> = 7.5) и 2.98 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 13.1, J <sub>2</sub> = 6.5, CH <sub>2</sub> ); 4.24 (1H, м, CH); 7.11-7.29 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	10.49	7.95 (J = 8.0)	7.94
<b>6d</b>	1.31	4.85	2.91	1.05 (т, J = 7.4)	1.75	2.41 (J = 7.3)	1.16-1.47 (5H, м) и 1.62-1.95 (5H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ); 3.78 (1H, м, CH)	10.44	7.79 (J = 8.0)	7.89
<b>6e*</b>	1.32	4.86	2.91	0.95 (т, J = 7.4)	1.75	2.41 (J = 7.4)	0.95 (3H, т, J = 7.4, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.20 (3H, д, J = 6.5, CHCH <sub>3</sub> ); 1.45-1.65 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.94 (1H, м, CHCH <sub>3</sub> )	10.47	7.78 (J = 8.1)	7.90
<b>6f</b>	1.32	4.86	2.91	1.04 (т, J = 7.3)	1.74	2.39 (J = 7.3)	1.20 (3H, д, J = 6.6, CH <sub>3</sub> ); 2.70 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 13.1, J <sub>2</sub> = 7.5) и 2.99 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 13.1, J <sub>2</sub> = 6.5, CH <sub>2</sub> ); 4.25 (1H, м, CH); 7.10-7.28 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	10.48	7.95 (J = 8.0)	7.93

\* Масс-спектр, m/z (J<sub>отн.</sub>, %): 403 [M]<sup>+</sup> (39), 333 (20), 332 (100), 276 (8), 274 (10), 260 (34).

**8,8-Диметил-2-пропил-7,10-дигидро-4Н,8Н-пирано[3'',4''':5',6']пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-4-он (3b)** получают аналогично соединению **3a** кипячением смеси 2.8 г (0.01 моль) кислоты **1** и 20 мл масляного ангидрида и дальнейшей обработкой. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1560, 1590, 1620 (C=C, C=N), 1750 (C=O, лактон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 7.5,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.33 (6H, с, 8-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>); 1.94 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.79 (2H, т, *J* = 7.4,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.99 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ); 4.91 (2H, с, 10- $\text{CH}_2$ ); 8.20 (1H, с, 11-CH).

**3-Алкил-2,8,8-триметил-7,10-дигидро-8Н-пирано[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3Н)-оны 5a–e** и **3-алкил-8,8-диметил-2-пропил-7,10-дигидро-8Н-пирано[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3Н)-оны 5f–j**, **(N-алкил)-3-ацетиламино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]-тиено[3,2-*e*]пиримидин-2-карбоксамиды 6a–c** и **(N-алкил)-3-бутаноиламино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-2-карбоксамиды 6d–f** (общая методика). Смесь 0.01 моль соединения **3** и 0.01 моль амина **4** в 30 мл диоксана и 5 мл воды кипятят 3 ч. Реакционную массу охлаждают, растворители упаривают, к остатку добавляют воду. Выпавшие кристаллы продукта **5** или **6** отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектры соединений **5a–j** содержат характеристичные полосы валентных и деформационных колебаний связей в областях 1550, 1600, 1620 (C=C, C=N), 1680  $\text{см}^{-1}$  (C=O) и соединений **6a–f** – 1560, 1590, 1600 (C=C); 1650, 1660 (C=O), 3340, 3350  $\text{см}^{-1}$  (NH).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракянян, А. С. Норавян, Р. Г. Пароникян, И. А. Джагацпанян, *Хим.-фарм. журн.*, **35**, № 1, 9 (2001).
2. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян, И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян, А. Г. Акопян *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 9, с. 15 (1998).
3. В. В. Дабаева, М. Р. Багдасарян, А. С. Норавян, в кн.: *Азотсодержащие гетероциклы*, JCSPF, Москва, 2006, т. 2, с. 93.
4. В. В. Дабаева, А. С. Норавян, Б. Д. Енокян, *ХГС*, 250 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 219 (1995)].

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Мнджояна НТЦ ОФХ  
НАН Республики Армения,  
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения  
e-mail: noravyan@mail.ru

Поступило 19.09.2010  
После доработки 11.03.2011