

В. В. Дабаева, М. Р. Багдасарян, А. С. Норавян

СИНТЕЗ 4-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 4,8,9,10-ТЕТРАГИДРО-
ПИРИМИДО[4',3':4,5]ФУРО[2,3-*b*]ХИНОЛИНА

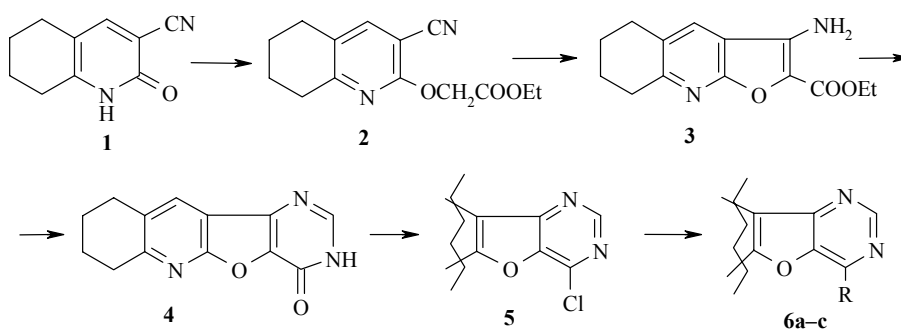
Осуществлен синтез не описанных ранее производных 7,8,9,10-тетрагидропиримидо-[4',5':4,5]фуоро[2,3-*b*]хинолина на основе 3-цианогексагидро-2-хинолона.

Ключевые слова: гексагидрохинолон, пиридопиримидин, пиримидофуорохинолин.

Конденсированные производные пиридопиримидинов с активными функциональными группами представляют интерес, так как могут лечь в основу создания их многочисленных новых производных [1, 2] и биологически активных соединений [3, 4].

В связи с этим в качестве доступного сырья для синтеза соответствующих производных, содержащих фурановое кольцо, использован 3-цианогексагидро-2-хинолон (**1**) [5].

При его нагревании с хлорэтилацетатом в щелочной среде мы получили цианоэфир **2**, циклизация которого нагреванием в присутствии этилата натрия позволила получить аминоэфир **3**. Нагревание последнего с формамидом при 200–205 °С привело к образованию 1-оксопиримидофуорохинолина **4**, при взаимодействии которого с хлороксидом фосфора в присутствии пиридина было получено 1-хлорпроизводное **5**. Взаимодействием последнего с гидразингидратом, морфолином или пиперидином мы получили с высокими выходами аминопроизводные **6a–c**.



6 a R = NHHN₂, **b** R = морфолино, **c** R = пиперидино

Характеристики соединений 2–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R_f^*	Выход, %
		С	Н	N			
2	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.02</u>	<u>6.35</u>	<u>10.22</u>	86–87	0.65	90
		64.60	6.19	10.76			
3	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.34</u>	<u>6.12</u>	<u>10.56</u>	229–230	0.55	54
		64.60	6.19	10.76			
4	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>67.22</u>	<u>4.38</u>	<u>17.95</u>	305–306	–	93
		67.72	4.59	17.42			
5	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O**	<u>64.48</u>	<u>4.23</u>	<u>17.12</u>	204–205	0.57	56
		64.07	4.14	17.24			
6a	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O	<u>61.42</u>	<u>5.25</u>	<u>27.38</u>	287–288	0.62	65
		61.16	5.13	27.43			
6b	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>65.87</u>	<u>5.28</u>	<u>18.39</u>	197–198	0.69	75
		65.79	5.85	18.05			
6c	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	<u>70.38</u>	<u>6.24</u>	<u>18.28</u>	175–176	0.66	79
		70.11	6.54	18.17			

* Система растворителей: этилацетат–петролейный эфир, 1:3 (соединение **2**); 1:1 (соединение **3**); 3:1 (соединения **6a–c**), хлороформ–эфир, 2:1 (соединение **5**).

** Найдено, %: Cl 14.87. Вычислено, %: Cl 14.55.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Varian Mercury 300 (300 МГц) в ДМСO-d₆, стандарт ТМС. ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254, проявитель пары иода.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Этил-2-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-2-хинолинилокси)ацетат (2). Смесь 18.4 г (100 ммоль) кетонитрила **1**, 12.2 г (100 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты, 13.8 г (100 ммоль) поташа в 120 мл ДМФА нагревают при 70 °С в течение 1.5 ч. Смесь охлаждают, выливают на лед, полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, небольшим количеством разбавленной щелочи и снова водой до нейтральной реакции. Перекристаллизацию проводят из абсолютного этилового спирта, высушивают. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.92 (1H, с, =CH); 4.72 (2H, с, O–CH₂); 4.20 (2H, к, *J* = 7, OCH₂CH₃); 3.02 (4H, м, H-5,8); 1.94 (4H, м, H-6,7); 1.32 (3H, т, *J* = 7, CH₂–CH₃).

Этил-3-амино-5,6,7,8-тетрагидрофуро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксилат (3). В раствор 0.28 г (12 ммоль) натрия в 45 мл абсолютного этилового спирта добавляют 2.9 (10 ммоль) соединения **2** и кипятят при перемешивании 2–3 мин. Полученный раствор оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, небольшим количеством этилового спирта, перекристаллизовывают из этилового спирта и высушивают. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.90 (1H, с, H-4); 6.15 (2H, м, с, NH₂); 4.32 (2H, к, *J* = 7, OCH₂CH₃); 2.90 (4H, м, H-5,8); 1.92 (4H, м, H-6,7); 1.40 (3H, т, *J* = 7, CH₂–CH₃).

4-Оксо-3,4,7,8,9,10-гексагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*b*]хинолин (4). Смесь 2.9 г (10 ммоль) аминоэфира **3** и 30 мл формамида нагревают при 200–205 °С в течение 3 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой, спиртом и перекристаллизовывают из спирта. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.85 (1H, ш, с, NH); 8.10 (1H, с, N=CH); 7.95 (1H, с, =CH); 3.05 (4H, м, H-7,10); 1.95 (4H, м, H-8,9).

4-Хлор-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*b*]хинолин (5). Смесь 2.4 г (10 ммоль) пиримидинона **4**, 19.9 г (130 ммоль) хлороксида фосфора и 2.0 г пиридина нагревают при 105 °С в течение 3 ч. Отгоняют в вакууме водоструйного насоса избыток хлороксида фосфора и пиридин, к остатку при охлаждении по каплям добавляют 20 мл ледяной воды. Затем смесь нейтрализуют 25% водным раствором аммиака, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, с, N=CH); 8.05 (1H, с, =CH); 3.05 (4H, м, H-7,10); 1.95 (4H, м, H-8,9).

4-Замещенные 7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*b*]хинолины 6. Смесь 2.6 г (10 ммоль) хлорида **5** и 20 мл соответствующего амина, морфолина, пиперидина (или концентрированный раствор гидразингидрата) кипятят в течение 6 ч. После охлаждения добавляют воду и выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилового спирта. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): соединение **6a** – 8.08 (1H, с, N=CH); 8.05 (1H, с, =CH); 3.59–3.38 (3H, ш. с, NH–NH₂); 3.02 (4H, м, H-7,10); 1.95 (4H, м, H-8,9); соединение **6b** – 8.09 (1H, с, N=CH); 8.07 (1H, с, =CH); 3.72 (4H, м, OCH₂); 3.55 (4H, м, NCH₂); 3.02 (4H, м, H-7,10); 1.95 (4H, м, H-8,9); соединение **6c** – 8.10 (1H, с, N=CH); 8.07 (1H, с, =CH); 3.54 (4H, м, N–CH₂); 1.64–1.74 (6H, м, β-, γ-CH₂); 3.02 (4H, м, H-7,10); 1.92 (4H, м, H-8,9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, М. Ж. Григорян, *XTC*, 1372 (2003). [*Chem. Heterocycl. Сопр.*, **39**, 1203 (2003)].
2. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян, *XTC*, 421 (2003). [*Chem. Heterocycl. Сопр.*, **39**, 374 (2003)].
3. Е. Г. Пароникян, А. Х. Оганисян, А. С. Норавян, Р. Г. Пароникян, И. Г. Джагацпаян, *Хим.-фарм. журн.*, **36**, № 8, 17 (2002).
4. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, И. Г. Джагацпаян, И. М. Назарян, Р. Г. Пароникян, *Хим.-фарм. журн.*, **36**, № 9, 8 (2002).
5. Hideshi Kurihara, Hiroshi Mishima, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1077 (1977).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: amartirosyan@web.am

Поступило 09.03.2007