

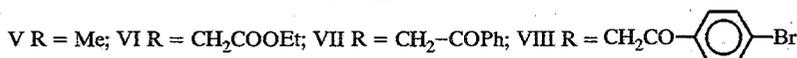
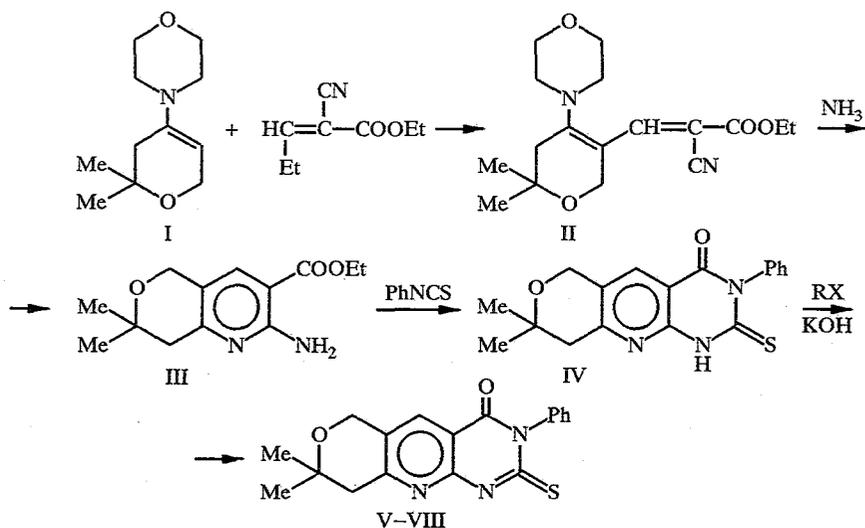
А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, М. Ж. Григорян,  
Арж. Ш. Оганисян

## КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНЫ

### 1. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3',4':5,6]ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

На основе этилового эфира 2-амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано-[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты проведен синтез новых производных пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидинов.

Конденсированную систему пирана и пиридина можно рассматривать как аналог нафтиридина, структура которого лежит в основе многих веществ с высокой биологической активностью [1, 2]. В продолжение исследований в настоящей работе были синтезированы новые представители пирано-пиридинового ряда, содержащей кольцо тетрагидропирана. Поставленная цель была достигнута взаимодействием енамина, полученного из 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она и морфолина [3] с этиловым эфиром этоксиметиленцианоуксусной кислоты, в результате которого был получен этиловый эфир 3-(2,2-диметил-4-морфолино-3,6-дигидро-2Н-пиран-5-ил)-2-цианоакриловой кислоты (II). Последний под действием водного раствора аммиака циклизуется в этиловый эфир соответствующей 2-аминопирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (III). Нагревание эфира III с фенилизотиоцианатом до 130 °С привело к целевому продукту — 8,8-диметил-3-фенил-4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,6,8,9-гексагидро-1Н-пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидину (IV). Взаимодействием последнего с различными алкилирующими реагентами в присутствии едкого кали были получены соответствующие S-алкилпроизводные V—VIII.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР измерены на приборе Varian T-60. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254; проявитель — пары йода.

**Этиловый эфир 3-(2,2-диметил-4-морфолино-3,6-дигидро-2Н-пиран-5-ил)-2-цианоакриловой кислоты (II).** К раствору 19,8 г (0,1 моль) енамина I [3] в 40 мл ТГФ при комнатной температуре при перемешивании порциями добавляют раствор 16,9 г (0,1 моль) этилового эфира токсиметиленциануксусной кислоты в 60 мл ТГФ. Смесь оставляют на ночь. После отгонки растворителя к вязкой массе добавляют 20 мл холодного абсолютного этилового спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного этилового спирта и высушивают. Выход соединения II 24,0 г (75%),  $T_{пл} 135...136^\circ\text{C}$ ,  $R_f 0,60$  (бензол—эфир—метанол, 1 : 1 : 1). ИК спектр: 2210 (C≡N); 1700 (C=O), 1620  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,96 (1H, с, =CH); 4,73 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 4,22 (2H, т,  $J = 7$  Гц,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,80 (4H, м, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-); 3,33 (4H, м, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 2,50 (2H, с, 3-CH<sub>2</sub>); 1,33 (3H, т,  $J = 7$  Гц,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,26 (6H, с, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Найдено, %: C 63,50; H 7,19; N 8,45.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 63,75; H 7,50; N 8,75.

**Этиловый эфир 2-амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (III).** К раствору 3,2 г (0,01 моль) эфира II в 15 мл ТГФ добавляют 10 мл 25% водного раствора аммиака. Смесь нагревают в закрытой круглодонной колбе при 50...55 °С в течение 6 ч. После отгонки ТГФ выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход соединения III 1,8 г (75%),  $T_{пл} 132...133^\circ\text{C}$  (этанол),  $R_f 0,56$  (бензол—эфир, 1 : 1). ИК спектр: 3430, 3280, 3140 (NH<sub>2</sub>); 1690 (C=O); 1600  $\text{cm}^{-1}$  (аром.). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,80 (1H, с, 4-CH); 6,53 (2H, ш. с, NH<sub>2</sub>); 4,71 (2H, с, 5-CH<sub>2</sub>); 4,42 (2H, т,  $J = 7$  Гц,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,85 (2H, с, 8-CH<sub>2</sub>); 1,30 (3H, т,  $J = 7$  Гц,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,26 м. д. (6H, с, 7-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Найдено, %: C 62,12; H 6,93; N 11,45.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 62,40; H 7,24; N 11,19.

**8,8-Диметил-3-фенил-4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,6,8,9-гексагидро-1Н-пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин (IV).** Смесь 2,5 г (0,01 моль) соединения III и 4 мл фенилизотиоцианата выдерживают при температуре 130 °С в течение 7 ч. После охлаждения к вязкой массе добавляют 5 мл этилового спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, перекристаллизовывают из этилового спирта и высушивают. Выход соединения IV 2,9 г (85,5%).  $T_{пл} 290...292^\circ\text{C}$ ,  $R_f 0,58$  (пиридин—эфир, 1 : 2). ИК спектр: 1680 (C=O); 3200...3400  $\text{cm}^{-1}$  (NH). Спектр ПМР (пиридин-*D*<sub>5</sub>): 8,20 (1H, с, 5-CH); 7,22...7,70 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,0 (2H, с, S-CH<sub>2</sub>); 3,10 (2H, с, 9-CH<sub>2</sub>); 1,32 м. д. (6H, с, 8-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Найдено, %: C 62,80; H 5,09; N 11,96; S 9,32.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 63,70; H 5,01; N 12,39; S 9,44.

**8,8-Диметил-2-метилтио-4-оксо-3-фенил-4,6,8,9-тетрагидро-3Н-пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин (V).** К раствору 3,39 г (0,01 моль) соединения IV и 0,56 г (0,01 моль) едкого кали в 20 мл 90% этилового спирта, нагретому до 40 °С, при перемешивании по каплям добавляют раствор 1,42 г (0,01 моль) иодистого метила в 5 мл этилового спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход соединения V 3,0 г (87%).  $T_{пл} 215...217^\circ\text{C}$  (этанол),  $R_f 0,54$  (метанол—эфир, 1 : 3). Спектр ПМР (пиридин-*D*<sub>5</sub>): 8,02 (1H, с, 5-CH); 7,25...7,60 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,82 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 3,04 (2H, с, 9-CH<sub>2</sub>); 2,50 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 1,32 м. д. (6H, с, 8-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Найдено, %: C 64,41; H 5,61; N 11,56; S 9,42.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 64,58; H 5,38; N 11,89; S 9,06.

**Этиловый эфир (8,8-диметил-4-оксо-3-фенил-4,6,8,9-тетрагидро-3Н-пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-илтио)уксусной кислоты (VI).** Из смеси 0,01 моль тиона IV и 1,23 г (0,01 моль) этилового эфира хлоруксусной кислоты по вышеописанному методу получают соединение VI. Выход его 3,2 г (75%),  $T_{пл} 235...238^\circ\text{C}$ , (этанол),  $R_f 0,62$  (хлороформ—бензол, 2 : 1). ИК спектр: 1690 (C=O); 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР (пиридин-*D*<sub>5</sub>): 8,15 (1H, с, 5-CH); 7,20...7,70 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,82 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 4,35 (2H, с, S-CH<sub>2</sub>); 4,15 (2H, т,  $J = 7$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,0 (2H, с, 9-CH<sub>2</sub>); 1,25 (6H, с, 8-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,12 м. д. (3H, т,  $J = 7$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 62,44; H 5,08; N 10,20; S 7,64.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 62,11; H 5,41; N 9,88; S 7,52.

**8,8-Диметил-2-бензоилметилтио-4-оксо-3-фенил-4,6,8,9-тетрагидро-3Н-пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин (VII).** Из смеси 0,01 моль тиона IV и 2,0 г (0,01 моль) фенилацилбромиды по вышеуказанному методу получают соединени VII с выходом 3,8 г (83,5%),  $T_{пл} 251...252^\circ\text{C}$  (этанол),  $R_f 0,56$  (пиридин—бензол—эфир, 1 : 1 : 1). ИК спектр: 1680 (амид C=O); 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР (пиридин-*D*<sub>5</sub>): 8,12 (1H, с, 5-CH); 7,20...7,65 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,08 (2H, с,

S-CH<sub>2</sub>); 4,80 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 2,98 (2H, с, 9-CH<sub>2</sub>); 1,27 м. д. (6H, с, 8-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Найдено, %: С 68,42; Н 4,98; N 9,42; S 7,15. С<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 68,27; Н 5,02; N 9,19; S 7,00.

8,8-Диметил-2-(4-бромбензоилметилтио)-4-оксо-3-фенил-4,6,8,9-тетрагидро-3Н-пирано-[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин (VIII). Из смеси 0,01 моль тиона IV и 2,78 г (0,01 моль) *para*-бромфенилацилбромиды по указанному выше методу получают соединени VIII. Выход 4,6 г (88%), *T*<sub>пл</sub> 245...247 °С (этанол), *R*<sub>f</sub> 0,58 (пиридин—бензол, 1 : 1). ИК спектр: 1680 (амид С=О); 1700 см<sup>-1</sup> (С=О). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,10 (1H, с, 5-OH); 7,20...8,00 (9H, м, С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 4,82 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 4,78 (2H, с, S-CH<sub>2</sub>); 2,95 (2H, с, 9-CH<sub>2</sub>); 1,30 м. д. (6H, с, 8-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Найдено, %: С 58,43; Н 4,40; N 7,53; S 6,14. С<sub>26</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 58,20; Н 4,10; N 7,83; S 5,97.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пароньян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С., Арзануц Э. М., Сукасян Р. С., Саркисян И. С., Назарян И. М., Джагацпаян И. А. // Хим.-фарм. ж. — 1997. — № 10. — С. 34.
2. Норавян А. С., Пароньян Е. Г., Вартамян С. А. // Хим.-фарм. ж. — 1985. — № 7. — С. 790.
3. Арутюнян Н. С., Абгарян Э. А., Вартамян С. А., Акопян Л. А. // Арм. хим. ж. — 1987. — Т. 40, № 9. — С. 570.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Миндзоян НАН Республики Армения,  
Ереван 375014  
e-mail: ifoc@msrc.am

Поступило в редакцию 8.06.98