

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

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНЫ

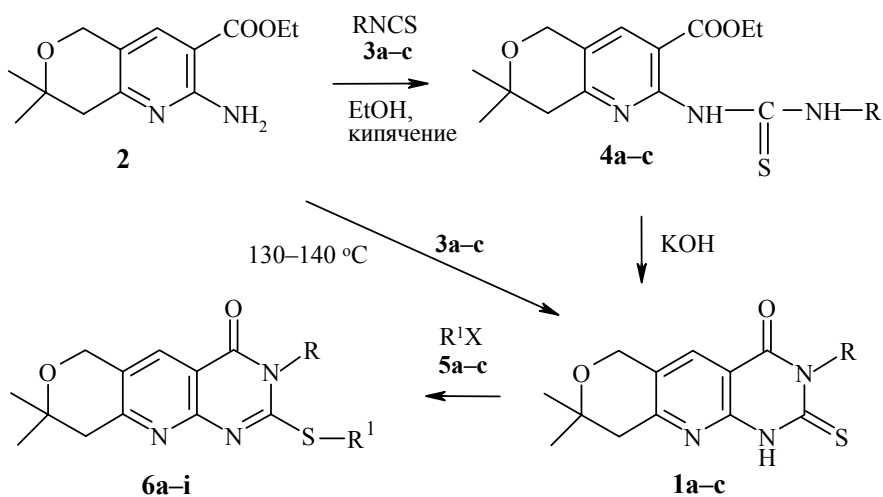
8*. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3',4':6,7]ПИРИДО-
[2,3-*d*]ПИРИМИДИНА

Из 2-амино-7,7-диметил-3-этоксикарбонилпирано[4,3-*b*]пиридина синтезированы новые замещенные 8,8-диметил-4-оксопирано[3',4':6,7]пиридо[2,3-*d*]пириимидина.

Ключевые слова: пиранопиридин, пиранопиридопиримидин, пиридин, пиридопиримидин, пиримидин, тетрагидропиран, синтез.

Ранее были получены некоторые производные пирано[3',4':6,7]пиридо[2,3-*d*]пиримидина [2, 3]. Продолжая поиск биологически активных соединений, мы синтезировали новые представители этого ряда, содержащие различные заместители в положениях 2 и 3 пиримидинового цикла.

3-Замещенные 4-оксо-2-тиопиранопиридопиримидины **1a–c** синтезированы двумя путями: А) кипячением спиртового раствора 2-амино-3-этоксикарбонилпирано[4,3-*b*]пиридина **2** [2] с изотиоцианатами **3a–c** и последующей гетероциклизацией полученных 2-(*N'*-*R*-тиоуреидо)производных **4a–c** под действием KOH; Б) конденсацией пиранопиридина **2** с изотиоцианатами **3a–c** при температуре 130–140 °С.



1a, 3a, 4a, 6a,d,g R = CH₂Ph; **1b, 3b, 4b, 6b,e,h** R = CH₂CH=CH₂; **1c, 3c, 4c, 6c,f,i**
R = C₆H₄OMe-4; **5a, 6a–c** R¹ = Et, X = I; **5b, 6d–f** R¹ = CH₂COPh, X = Br;
5c, 6g–i R¹ = CH₂CONH₂, X = Cl

* Сообщение 7 см. [1].

Характеристики синтезированных соединений 1, 4 и 6

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	R _f *	Выход, %
		C	H	N	S			
1a	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	<u>64.5</u>	<u>5.4</u>	<u>11.8</u>	<u>9.1</u>	310–312	0.61	88 (A) 92 (B)
		64.6	5.4	11.9	9.1			
1b	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	<u>59.5</u>	<u>5.6</u>	<u>13.8</u>	<u>10.6</u>	238–240	0.64	75.5 (A) 89 (B)
		59.4	5.6	13.9	10.6			
1c	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	<u>62.1</u>	<u>5.7</u>	<u>11.8</u>	<u>8.1</u>	300	0.67	87 (A) 90 (B)
		61.8	5.2	11.4	8.7			
4a	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	<u>63.2</u>	<u>6.1</u>	<u>10.6</u>	<u>8.1</u>	191–192	0.58	50
		63.1	6.3	10.5	8.0			
4b	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	<u>58.6</u>	<u>6.5</u>	<u>12.1</u>	<u>9.0</u>	155–156	0.61	51.2
		58.4	6.6	12.0	9.2			
4c	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	<u>61.0</u>	<u>6.0</u>	<u>10.8</u>	<u>6.7</u>	157–159	0.63	52
		60.7	6.2	10.1	7.7			
6a	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	<u>63.65</u>	<u>5.5</u>	<u>10.7</u>	<u>8.2</u>	181–183	0.57	92.3
		63.5	5.8	10.6	8.1			
6b	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	<u>61.8</u>	<u>6.2</u>	<u>13.0</u>	<u>9.6</u>	123–125	0.60	90.3
		61.6	6.3	12.7	9.8			
6c	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	<u>63.6</u>	<u>5.6</u>	<u>11.1</u>	<u>7.9</u>	175–177	0.64	75.7
		63.5	5.8	10.6	8.1			
6d	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	<u>68.7</u>	<u>5.0</u>	<u>8.7</u>	<u>7.1</u>	210–212	0.58	89.3
		68.8	4.9	8.9	6.8			
6e	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	<u>65.7</u>	<u>5.7</u>	<u>10.3</u>	<u>6.8</u>	165–167	0.53	82.5
		65.6	5.9	10.0	7.6			
6f	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	<u>67.1</u>	<u>4.8</u>	<u>8.4</u>	<u>6.8</u>	194–196	0.57	80
		66.5	5.1	8.6	6.6			
6g	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	<u>61.6</u>	<u>5.3</u>	<u>13.5</u>	<u>7.9</u>	150–152	0.62	81.5
		61.5	5.4	13.7	7.8			
6h	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	<u>56.5</u>	<u>5.6</u>	<u>15.9</u>	<u>8.4</u>	162–164	0.63	73.5
		56.7	5.6	15.6	8.8			
6i	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	<u>60.0</u>	<u>4.9</u>	<u>13.4</u>	<u>7.3</u>	208–210	0.67	75
		59.2	5.2	13.2	7.5			

* Система растворителей: хлороформ–бензол–эфир, 2:1:1 (**1a–c**); хлороформ–эфир, 1 : 2 (**4a**); хлороформ–эфир–изооктан, 1 : 2 : 1 (**4b,c**); хлороформ–эфир–гептан, 1:1:1 (**6a–i**).

Следует отметить, что одностадийный путь Б обеспечивает более высокие выходы целевых продуктов **1**.

В результате взаимодействия соединений **1a–c** с галогенпроизводными **5a–c** образуются соответствующие S-алкилзамещенные **6a–i**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian Mercury 300 (300 МГц) в DMSO-d_6 (**1a–c**, **4a,c**, **6a,c,d**), CDCl_3 (**4b**) и пиридине- d_5 (**6h,i**). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель пары иода.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

2-(N'-Бензилтиоуреидо)-7,7-диметил-3-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]-пиридин (4a). Смесь 2.5 г (0.01 моль) соединения **2**, 3.2 г (0.02 моль) бензилизотиоцианата **3a** в 50 мл этанола кипятят 10 ч. Выпавшие после охлаждения реакционной смеси кристаллы продукта **4a** отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1470 (C=S), 1630 (C=N), 1690 (C=O), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.90 (1H, с, NHHet); 8.20 (1H, с, H-4); 7.17 (5H, с, C_6H_5); 6.86 (1H, т, $^3J = 5.0$, NHR); 4.60 (2H, д, $^3J = 5.0$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.53 (2H, с, 2H-5); 4.13 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.60 (2H, с, 2H-8); 1.25 (3H, т, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.20 (6H, уш. с, 2CH_3 -7).

2-(N'-Аллилтиоуреидо)-7,7-диметил-3-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]-пиридин (4b) получают из 2.5 г (0.01 моль) соединения **2** и 2.0 г (0.02 моль) аллилизотиоцианата **3b** по описанной выше методике. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1460 (C=S), 1630 (C=N), 1680 (C=O), 3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.90 (1H, с, NHHet); 8.20 (1H, с, H-4); 6.93 (1H, т, $^3J = 5.8$, NHR); 6.22–4.95 (3H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.60 (2H, с, 2H-5); 4.23 (2H, к, $^3J = 6.0$, OCH_2CH_3); 4.02 (2H, т, $^3J = 5.8$, NHCH_2); 2.67 (2H, с, 2H-8); 1.28 (3H, т, $^3J = 6.0$, OCH_2CH_3); 1.23 (6H, с, 2CH_3 -7).

2-[(N'-4-Метоксифенил)тиоуреидо]-7,7-диметил-3-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин (4c) получают из 2.5 г (0.01 моль) соединения **2** и 3.3 г (0.01 моль) 4-метоксифенилизотиоцианата **3c** по описанной выше методике. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1470 (C=S), 1620 (C=N), 1680 (C=O), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.60 (1H, с, NHR); 11.21 (1H, с, NHHet); 8.20 (1H, с, H-4); 7.60–6.85 (4H, м, C_6H_4); 4.75 (2H, с, 2H-5); 4.40 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 3.80 (3H, т, $^3J = 7.0$, OCH_3); 2.80 (2H, с, 2H-8); 1.40 (3H, т, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.20 (6H, с, 2CH_3 -7).

3-Замещенные-8,8-диметил-4-оксо-2-тиоксо-8,9-дигидро-6H-пирано[3',4':6,7]пиридо-[2,3-d]пиримидины 1a–c. А. Смесь 0.01 моль тиоуреида **4a–c**, 0.02 моль KOH и 50 мл 70% этанола кипятят 1 ч, охлаждают и обрабатывают 10% раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Выпавшие кристаллы продукта **1a–c** отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из бутанола.

Б. Смесь 2.5 г соединения **2** и 3 мл изотиоцианата **3a–c** выдерживают 7 ч при температуре 130–140 °С. Выпавшие после охлаждения кристаллы продукта **1a–c** обрабатывают этанолом, отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из бутанола. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} , **1a–c**: 1460 (C=S), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), **1a**: 8.20 (1H, с, H-5); 7.70–7.20 (5H, м, C_6H_5); 6.00 (2H, с, NCH_2); 4.73 (2H, с, 2H-6); 2.98 (2H, с, 2H-9); 1.26 (6H, с, 2CH_3 -8); **1b**: 8.50 (1H, с, NH), 8.15 (1H, с, H-5); 6.35–5.15 (3H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.03 (2H, уш. д, NCH_2); 4.63 (2H, с, 2H-6); 2.82 (2H, с, 2H-9); 1.23 (6H, с, 2CH_3 -8); **1c**: 13.17 (1H, с, NH); 8.02 (1H, с, H-5); 7.09–6.83 (4H, м, C_6H_4); 4.80 (2H, с, 2H-6); 3.80 (3H, с, OCH_3); 2.80 (2H, с, 2H-9); 1.24 (6H, с, 2CH_3 -8).

3-Замещенные-8,8-диметил-2-этилтио-4-оксо-8,9-дигидро-6H-пирано[3',4':6,7]пиридо-[2,3-d]пиримидины 6a–c. К раствору 0.01 моль соединения **1a–c**, 0.56 г (0.01 моль) KOH в 20 мл 90% этанола, нагретого до 40 °С, при перемешивании по каплям добавляют 1.56 г (0.01 моль) иодистого этила **5a**. Выпавшие кристаллы продукта **6a–c** отфильтровывают, промывают водой, эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц), **6a**: 8.20 (1H, с, H-5); 7.21 (5H, с, C_6H_5); 5.25 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.80 (2H, с, 2H-6); 3.38 (2H, м, SCH_2); 2.81 (2H, с, 2H-9); 1.42 (3H, м, CH_2CH_3); 1.26 (6H, с, 2CH_3 -8); **6c**: 8.20 (1H, с, H-5); 7.10, 7.20 (4H, два д, $^3J_1 = ^3J_2 = 8.8$, C_6H_4); 4.81 (2H, с, 2H-6); 3.90 (3H, с, OCH_3); 3.19 (2H, м, SCH_2); 2.87 (2H, с, 2H-9); 1.40–1.22 (9H, м, CH_2CH_3 , 2CH_3 -8).

3-Замещенные-8,8-диметил-2-(бензилметил)тиоксо-4-оксо-8,9-дигидро-6H-пирано[3',4':6,7]пиридо[2,3-d]пиримидины 6d–f получают из смеси 0.01 моль соединения **1a–c** и 2.0 г (0.01 моль) бромацетофенона **5b** по методике синтеза соединений **6a–c**. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} , **6d–f**: 1620 (C=N), 1680 (амид C=O); 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), **6d**: 8.20–7.40 (11H, м, H-5, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{O}=\text{CC}_6\text{H}_5$); 6.00 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.80 (4H, с, CH_2 -6, SCH_2); 2.82 (2H, с, 2H-9); 1.30 (6H, с, 2CH_3 -8).

3-Замещенные-8,8-диметил-2-(карбамоилметил)тиоксо-4-оксо-8,9-дигидро-6H-пира-но[3',4':6,7]пиридо[2,3-d]пиримидины 6g-i. Смесь 0.01 моль соединения **1a-c**, 1.0 г (0.01 моль) хлорацетамида **5c** и 0.56 г (0.01 моль) КОН в 20 мл 90% этанола кипятят 4 ч. Выпавшие после охлаждения реакционной массы кристаллы продукта **6g-i** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} , **6g-i**: 1630 (C=N), 1670, 1680 (амид C=O), 3200, 3400 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц), **6h**: 8.33 (2H, уш.с., NH₂); 6.20–5.07 (3H, м, CH=CH₂); 4.93 (2H, м, NCH₂); 4.83 (2H, с, 2H-6); 4.43 (2H, с, SCH₂); 3.13 (2H, с, 2H-9); 1.28 (6H, с, 2CH₃-8); **6i**: 8.20 (1H, с, H-5); 7.41–7.00 (6H, м, NH₂, C₆H₄); 4.81 (2H, с, 2H-6); 3.83 (5H, м, SCH₂, OCH₃); 2.90 (2H, с, 2H-9); 1.33 (6H, с, 2CH₃-8).

Работа выполнена в рамках программ Международного научно-технического союза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арж. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, М. Ж. Григорян, Арт. Ш. Оганисян, *ХГС*, 82 (2004).
2. А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, М. Ж. Григорян, Арж. Ш. Оганисян, *ХГС*, 1239 (1999).
3. А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, М. Ж. Григорян, *ХГС*, 1372 (2003).

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

*Поступило в редакцию 19.05.2000
После доработки 05.03.2004*