

*Посвящается профессору Сало Гроновицу
в связи с его юбилеем*

В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов^а

СИНТЕЗ ГЕКСА- И ОКТАГИДРОПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО- [3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Взаимодействием 2-оксо-4-(2-хлорфенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолат N-метилморфолина с хлорацетамидом в ДМФА в присутствии избытка КОН получен 3-амино-2-карбамоил-6-оксо-4-(2-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*b*]пиридин. При кипячении последнего с хлорангиридами карбоновых кислот в АсОН или при нагревании в муравьиной кислоте образуются производные гексагидропиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидинов, а при взаимодействии с циклогексаном – спиросоочлененный октагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин.

Ключевые слова: тетрагидропиридинтиолат, тиенопиридин, частично гидрированные пиридотиенопиримидины, циклизация.

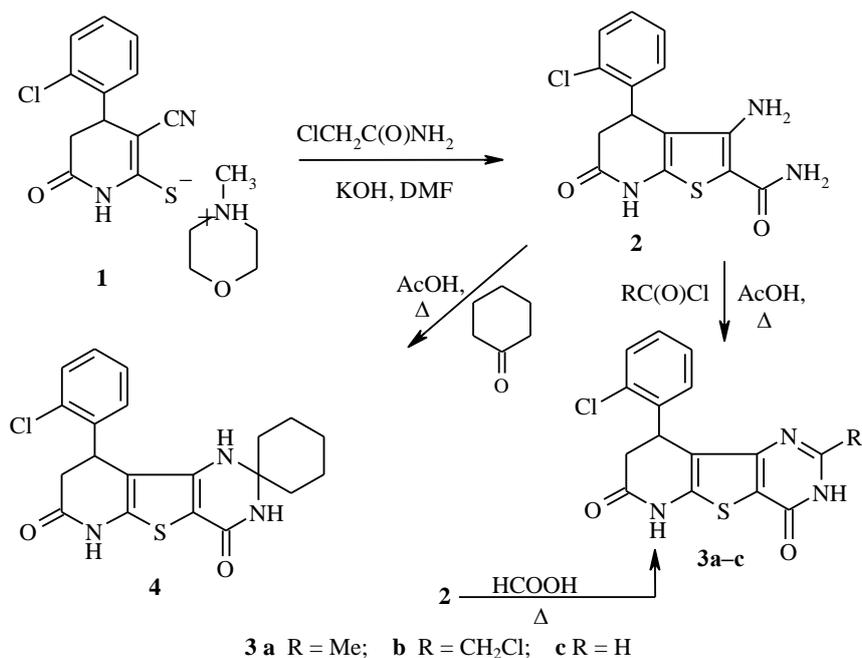
Замещенные 4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины и их дегидрированные аналоги ранее успешно использовались как исходные реагенты в синтезе поликонденсированных гетероциклов, в том числе и пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов [1–3]. Среди соединений с подобной структурой обнаружены вещества с антианафилактической [4, 5] и противомикробной [6] активностью. Учитывая это, разработка удобных методов синтеза таких соединений представляется нам весьма актуальной и перспективной.

Продолжая исследования химических свойств тетрагидропиридонов [7, 8], мы на основе тетрагидропиридинтиолата **1** осуществили синтез замещенного тетрагидротиено[2,3-*b*]пиридина **2**, который путем дальнейших превращений трансформировали в неизвестные ранее частично гидрированные пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины.

Так, при взаимодействии соли **1** с хлорацетамидом в присутствии избытка 10% раствора КОН в ДМФА с выходом 91% образуется целевой продукт **2**. Последний вступает в реакцию с избытком ацетилхлорида или хлорацетилхлорида при кипячении в ледяной АсОН с образованием конденсированных структур **3a,b**. В случае взаимодействия соединения **2** с циклогексаном с выходом 65.5% образуется октагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин **4**. Реакция тиенопиридона **2** с 99% муравьиной кислотой вследствие последовательно протекающих процессов N-формилирования и циклизации приводит к образованию соединения **3c**.

В ИК спектрах синтезированных соединений обнаруживаются полосы поглощения валентных колебаний amino- (для **2**) и иминогрупп (для **2–4**) в интервале 3550–3150 см⁻¹. Сигналы карбонильных групп наблюдаются в области 1655–1680 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H всех синтезированных образцов обнаруживаются характерные для фрагмента СН(Аг)–СН₂ тетрагидропиридинового ядра [7, 9] три дублета дублетов для СН₂ (δ 2.59–2.64 и

3.05–3.17 м. д.) и СН (δ 4.54–4.87 м. д.). В ряде случаев сигналы указанных протонов проявляются в виде уширенных псевдодублетов. Из числа сигналов, подтверждающих пиридопиридиновою структуру соединений **3a–c**, наиболее характерными являются синглет протона группы $N_{(3)}H$ (δ 12.24–12.67 м. д.) и соответствующие сигналы других заместителей. Наличие пиридинового фрагмента в структуре соединения **4** подтверждается мультиплетом в области δ 1.11–1.87 м. д. ($(CH_2)_5$) и синглетами трех групп NH (δ 10.81, 7.15 и 6.16 м. д.).



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H снимали на приборе Gemini 200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры получали на спектрофотометре ИКС-29, элементный анализ проводили на приборе Perkin–Elmer C,H,N-analyser. Ход реакции и индивидуальность веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон–гептан, 1 : 1. Температуры плавления веществ измеряли на столике Кофлера.

3-Амино-2-карбамоил-6-оксо-4-(2-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-*b*]пиридин (2). К раствору 15 г (41 ммоль) тиолата **1** в 60 мл ДМФА добавляют 23 мл (41 ммоль) 10% водного раствора KOH. Смесь доводят до кипения и через бумажный фильтр прибавляют к раствору 4 г (43 ммоль) хлорацетамида в 20 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивают 12 ч, добавляют еще 23 мл 10% KOH, кипятят при перемешивании 10 мин, а через 48 ч разбавляют водой до объема 230 мл и выдерживают 7 сут. Осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Выход 12 г (91%), т. пл. 259–261 °С (из EtOH), белый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O); 3450, 3265, 3150 (NH₂ и CONH₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 10.71 (1H, с, NH); 6.75–7.44 (4H, м, Ar); 6.47 (2H, уш. с, CONH₂); 6.16 (2H, уш. с, NH₂); 4.54 (1H, уш. псевдо-д, C(4)H); 3.07 (1H, м, C(5)H); 2.64 (1H, уш. псевдо-д, $^2J = 15.7$, C(5)H). Найдено, %: С 53.00; Н 3.72; N 12.98. C₁₄H₁₂ClN₃O₂S. Вычислено, %: С 52.26; Н 3.76; N 13.06.

2-Метил-4,7-диоксо-9-(2-хлорфенил)-3,4,6,7,8,9-гексагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин (3a). К суспензии 1 г (3.1 ммоль) тиенопиридина **2** в 10 мл AcOH добавляют 0.44 мл (6.2 ммоль) ацетилхлорида и кипятят смесь 6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Выход 0.81 г (75%), т. пл. >300 °С, белый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660, 1680 (2C=O); 3420, 3465 (2NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.24 (1H, уш. с, N(3)H); 11.03 (1H, с, N(6)H); 6.64–7.46

(4H, м, Ar); 4.80 (1H, уш. псевдо-д, C(9)H); 3.15 (1H, м, C(8)H); 2.59 (1H, уш. псевдо-д, $^2J = 16.2$, C(8)H); 2.24 (3H, с, Me). Найдено, %: С 56.50; Н 3.60; N 12.12. $C_{16}H_{12}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: С 55.57; Н 3.58; N 12.15.

4,7-Диоксо-2-хлорметил-9-(2-хлорфенил)-3,4,6,7,8,9-гексагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин (3b) получают аналогично продукту **3a**, используя 0.49 мл (6.2 ммоль) хлорацетилхлорида. Выход 0.98 г (83%), т. пл. >300 °С, белый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660, 1675 (2C=O); 3390, 3470 (2NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.67 (1H, уш. с, N(3)H); 11.12 (1H, с, N(6)H); 6.68–7.48 (4H, м, Ar); 4.86 (1H, уш. псевдо-д, C(9)H); 4.38 (2H, с, CH₂Cl); 3.17 (1H, д. д., $^2J = 16.3$, $^3J = 8.1$, C(8)H); 2.59 (1H, уш. псевдо-д, $^2J = 16.3$, C(8)H). Найдено, %: С 50.98; Н 2.93; N 11.01. $C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_2S$. Вычислено, %: С 50.54; Н 2.92; N 11.05.

4,7-Диоксо-9-(2-хлорфенил)-3,4,6,7,8,9-гексагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин (3c). Раствор 1 г (3.1 ммоль) тиенопиридина **2** в 10 мл 99% муравьиной кислоты кипятят 20 ч, смесь разбавляют 15 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50 мл AcOH. Выход 0.80 г (78%), т. пл. >300 °С, белый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650, 1665 (2C=O); 3425, 3480 (2NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.67 (1H, уш. с, N(3)H); 11.07 (1H, уш. с, N(6)H); 7.86 (1H, уш. с, C(2)H); 6.67–7.45 (4H, м, Ar); 4.87 (1H, уш. псевдо-д, C(9)H); 3.10 (1H, м, C(8)H); 2.61 (1H, уш. псевдо-д, $^2J = 16.0$, C(8)H). Найдено, %: С 54.91; Н 3.01; N 12.60. $C_{15}H_{10}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: С 54.30; Н 3.04; N 12.66.

4,7-Диоксо-9-(2-хлорфенил)-2-(1'-циклогексанспиро)-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин (4) получают аналогично пиримидину **3a**, используя 1.93 мл (18.6 ммоль) циклогексанона (продолжительность кипячения 12 ч). Выход 0.78 г (65.5%), т. пл. >300 °С, бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665, 1680 (2C=O); 3465, 3435, 3400, 3250 (3NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 10.81 (1H, с, N(6)H); 6.71–7.48 (4H, м, Ar); 7.15 (1H, с, N(3)H); 6.16 (1H, с, N(1)H); 4.61 (1H, уш. псевдо-д, C(9)H); 3.05 (1H, д. д., $^2J = 16.5$, $^3J = 7.7$, C(8)H); 2.64 (1H, уш. псевдо-д, $^2J = 16.5$, C(8)H); 1.11–1.87 (10H, м, (CH₂)₅). Найдено, %: С 60.09; Н 4.97; N 10.41. $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 59.77; Н 5.02; N 10.45.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-03-32063).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *XГС*, 579 (1999).
2. В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2123 (1998).
3. В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопалов, в кн. *Итоги науки и техники. Серия органическая химия*, Москва, 1989, **17**, 72.
4. G. Wagner, S. Leistner, H. Vieweg, U. Krasselt, J. Prantz, *Pharmazie*, **48**, 342 (1993).
5. N. Boehm, U. Krasselt, S. Leistner, G. Wagner, *Pharmazie*, **47**, 897 (1992).
6. M. A. J. Awad, A. E. Abdel-Rahman, E. A. Bakhtie, *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.*, **57**, 293 (1991).
7. В. Н. Нестеров, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. В. Доценко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1029 (1997).
8. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, А. Н. Чернега, *Изв. АН, Сер. хим.*, 339 (2002).
9. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2333 (1999).

Восточно-украинский национальный университет, Поступило в редакцию 04.11.2002
Луганск 91034, Украина
e-mail: ksg@lep.lg.ua

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913, Россия
e-mail: vpl@ioc.ac.ru