

А. Ш. Оганисян, Г. О. Григорян, А. С. Норавян

ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИЕНОПИРИМИДИНОВ

14*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 10Н-ТИОПИРАНО[4'',3'':4',5']ТИЕНО- [2',3':4,5]ПИРИМИДО[2,3-*c*]-1,2,4-ТРИАЗИНОВ

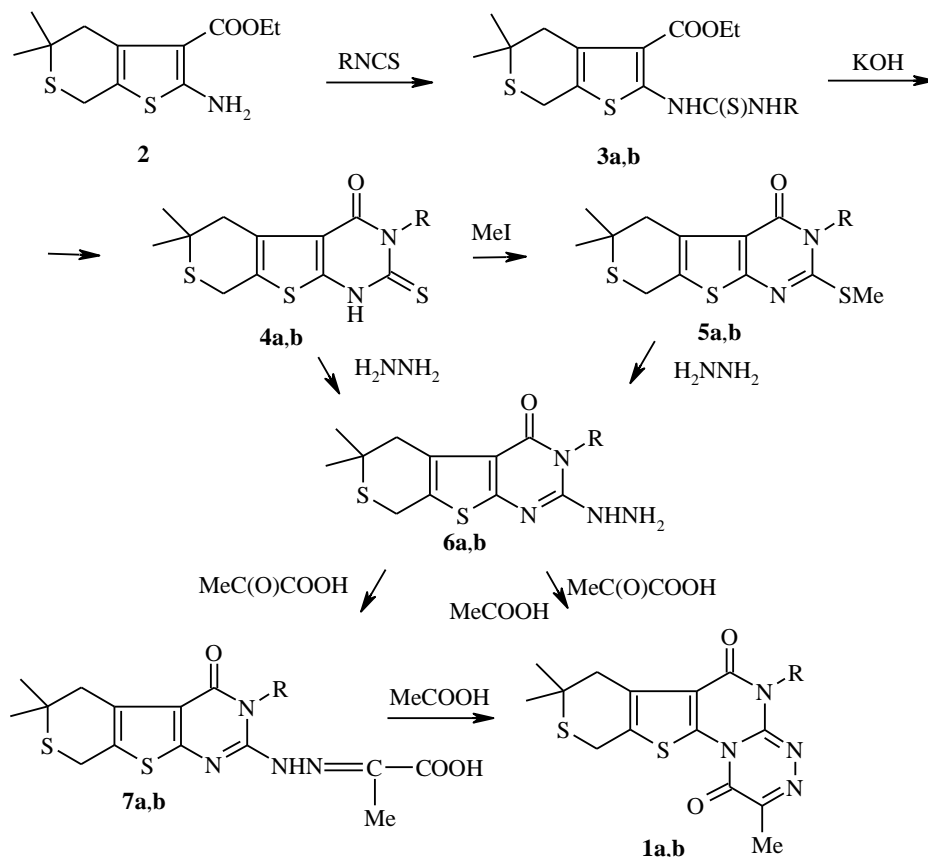
Из замещенного 2-аминотиенопирана действием метил(фенил)изо-тиоцианата, внутримолекулярной циклизацией полученных N'-метил(фенил)тиоуреидопроизводных и обработкой продуктов циклизации гидразин-гидратом синтезированы 2-гидразинодигидропиранотиенопиримидины. Из последних и пировиноградной кислоты получены новые производные 10Н-тиопирано[4'',3'':4',5']тиено[2',3':4,5]пиримидо[2,3-*c*]-1,2,4-триазина.

Ключевые слова: производные 10Н-тиопирано[4'',3'':4',5']тиено-[2',3':4,5]пиримидо[2,3-*c*]-1,2,4-триазины.

Несмотря на проведенные систематические исследования в ряду производных конденсированных тиено[2,3-*d*]пиримидинов [2], соединения указанной группы, конденсированные с другими гетероциклами, изучены недостаточно. В связи с этим представляется актуальной и перспективной разработка удобных методов синтеза и изучения биологической активности новых конденсированных производных тиопиранотиенопиримидо-триазинов **1a,b**.

Взаимодействием 2-амино-5,5-диметил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-*c*]тиопирана (**2**) [3] с метил- или (фенил)изотиоцианатами были получены соответствующие N'-метил(фенил)тиоуреидопроизводные **3a,b**. Последние далее подвергались внутримолекулярной циклизации в присутствии едкого кали, в результате которой были получены дигидро-тиопиранотиенопиримидины **4a,b**, а также их 2-метилтиопроизводные **5a,b**. Взаимодействием соединений **4a,b** с гидразингидратом в бутаноле синтезированы гетерилгидразины **6**. Целевые соединения **1a,b** были получены двумя методами: взаимодействием гидразинов **6a,b** с пировиноградной кислотой в метиловом спирте с последующей циклизацией образовавшихся гидразонов **7a,b** в уксусной кислоте или в одну стадию (без выделения промежуточных гидразонов **7a,b**) – кипячением гидразинов **6a,b** и пировиноградной кислоты в этаноле в присутствии уксусной кислоты.

* Сообщение 13 см. [1].



1, 3–7 a R = Me; b R = Ph

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Varian T-60 (60 МГц), масс-спектры получены на приборе MX-1303 при ионизирующем напряжении 70 эВ. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, проявитель пары иода.

5,5-Диметил-2-(N'-метилтиоуреидо)-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-c]-тиопиран (3a). Смесь 2.71 г (0.01 моль) соединения **2**, 0.73 г (0.01 моль) метилизотиоцианата в 50 мл бутанола кипятят 10 ч и выдерживают ~16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром. Получают 3.28 г (76%) продукта **3a**. Т. пл. 173–175 °С (этанол). R_f 0.62 (CCl_4 –ацетон, 2 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1450 (C=S), 1670 (C=O), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 12.06 (1H, с, NH); 6.90 (1H, д, $J = 5$, NH–CH₃); 4.25 (2H, к, $J = 7$, OCH₂); 3.62 (2H, с, 7,7-H₂); 3.06 (3H, д, $J = 5$, NH–CH₃); 2.89 (2H, с, 4,4-H₂); 1.35 (3H, т, $J = 7$, CH₂CH₃); 0.98 (6H, с, 5,5-(CH₃)₂). Найдено, %: С 47.42; Н 5.53; N 8.38; S 27.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: С 47.80; Н 5.85; N 8.13; S 27.92.

5,5-Диметил-2-(N'-фенилтиоуреидо)-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-c]-тиопиран (3b). Из смеси 2.71 г (0.01 моль) соединения **2** и 1.35 г (0.01 моль) фенилизотиоцианата как описано выше получают 3.13 г (77%) продукта **3b**. Т. пл. 181–182 °С (этанол). R_f 0.64 (гексан–ацетон–этилацетат, 1 : 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1470 (C=S), 1670 (C=O), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 12.06 (1H, с, NH); 8.46 (1H, NH–C₆H₅); 7.40 (5H, с, Ph); 4.23 (2H, к, $J = 7$, CH₂CH₃); 3.50 (2H, с, 7,7-H₂); 2.86 (2H, с, 4,4-H₂); 1.40 (3H, т, $J = 7$, CH₂CH₃); 0.97 (6H, с, 5,5-(CH₃)₂). Найдено, %: С 56.30; Н 5.53; N 6.68; S 23.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: С 56.12; Н 5.45; N 6.89; S 23.65.

3,6,6-Триметил-4-оксо-2-тиоксо-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (4а). Смесь 3.44 г (0.01 моль) соединения **3а**, 1.12 г (0.01 моль) едкого кали в 50 мл 50% этанола кипятят 3 ч, после охлаждения подкисляют 10% соляной кислотой до слабокислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 2.85 г (96%) продукта **4а**. Т. пл. 274–276 °С (бутанол). R_f 0.58 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1725 (C = O), 3400–3425 (NH). Найдено, %: C 48.02; H 4.51; N 9.70; S 32.0. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 48.29; H 4.72; N 9.38; S 32.23.

6,6-Диметил-4-оксо-2-тиоксо-3-фенил-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (4б). Из 4.06 г (0.01 моль) соединения **3б** и 1.12 г (0.01 моль) едкого кали как описано выше получают 3.44 г (95%) продукта **4б**. Т. пл. 286–288 °С (бутанол). R_f 0.65 (CHCl_3 – CCl_4 , 2 : 1). Найдено, %: C 56.30; H 4.28; N 8.0; S 26.42. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 56.63; H 4.47; N 7.77; S 26.68.

3,6,6-Триметил-2-метилтио-4-оксо-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (5а). К раствору 2.98 г (0.01 моль) соединения **4а** и 0.56 г (0.01 моль) гидроксида калия в 20 мл 90% этанола при комнатной температуре и перемешивании добавляют по каплям 1.42 г (0.01 моль) иодистого метила в 5 мл этанола. Перемешивание продолжают 2 ч, затем реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Получают 2.85 г (91%) продукта **5а**. Т. пл. 228–229 °С (этанол). R_f 0.56 (ацетон–гексан, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.72 (2H, с, 8,8- H_2); 3.50 (3H, с, NCH_3); 2.98 (2H, с, 5,5- H_2); 2.58 (3H, с, S– CH_3); 1.20 (6H, с, 6,6-(CH_3) $_2$). Найдено, %: C 50.21; H 5.30; N 8.67; S 30.91. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 50.0; H 5.12; N 8.97; S 30.76.

6,6-Диметил-2-метилтио-4-оксо-3-фенил-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (5б). Из смеси 3.60 г (0.01 моль) соединения **4б**, 0.56 г (0.01 моль) гидроксида калия и 1.42 г (0.01 моль) иодистого метила как описано выше получают 3.38 г (90%) продукта **5б**. Т. пл. 240–242 °С (этанол). R_f 0.58 (CHCl_3 –этилацетат, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.24–7.80 (5H, м, Ph); 3.70 (2H, с, 8,8- H_2); 3.0 (2H, с, 5,5- H_2); 2.63 (3H, с, S– CH_3); 1.27 (6H, с, 6,6-(CH_3) $_2$). Найдено, %: C 57.61; H 4.66; N 7.40; S 25.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 57.72; H 4.84; N 7.48; S 25.68.

2-Гидразино-3,6,6-триметил-4-оксо-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (6а). А. К раствору 2.98 г (0.01 моль) соединения **4а** в 25 мл бутанола добавляют 10 мл концентрированного гидразингидрата. Смесь кипятят 8 ч, выдерживают ~16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром и высушивают. Получают 2.66 г (89%) продукта **6а**. Т. пл. 244–246 °С (этанол). R_f 0.61 (гексан–этилацетат, 1 : 3). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1450 (аром.), 1700 (C=O), 3200–3500 (NHNH $_2$). Найдено, %: C 49.0; H 5.15; N 18.45; S 21.40. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 48.62; H 5.40; N 18.90; S 21.63.

Б. Аналогично из 3.12 г (0.01 моль) соединения **5а** и 5 мл концентрированного гидразингидрата в 25 мл бутанола получают 2.37 г (80%) продукта **6а**. Т. пл. 244–246 °С (пиридин). Смешанная проба образцов соединения **6а**, полученных по методикам А и Б, не дает депрессии температуры плавления.

2-Гидразино-6,6-диметил-4-оксо-3-фенил-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (6б). А. Из смеси 3.60 г (0.01 моль) **4б**, 10 мл концентрированного гидразингидрата и 25 мл бутанола по описанной выше методике А получают 3.2 г (89%) продукта **6б**. Т. пл. 256–258 °С (пиридин). R_f 0.60 (CHCl_3 – CCl_4 , 1 : 2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 (M^+) (100), 325 (50), 315 (47), 295 (34), 285 (40), 284 (31), 269 (28), 254 (20), 192 (14), 152 (20). Найдено, %: C 56.77; H 4.78; N 15.91; S 17.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 56.95; H 5.0; N 15.63; S 17.88.

Б. Из 3.74 г (0.01 моль) соединения **5б** и 5 мл концентрированного гидразингидрата в 25 мл бутанола по методике А получают 3.02 г (85%) продукта **6б**. Т. пл. 256–258 °С (пиридин). Смешанная проба образцов продукта **6б**, синтезированных по методикам А и Б, не дает депрессии температуры плавления.

2-(3,6,6-Триметил-4-оксо-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидил)-гидразон 2-кетопропановой кислоты (7а). Смесь 2.90 г (0.01 моль) соединения **6а** и 0.88 г (0.01 моль) пировиноградной кислоты в 80 мл метилового спирта кипятят 3 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Получают 3.1 г (83%) продукта **7а**. Т. пл. 211–213 °С (пиридин). R_f 0.48 (хлороформ–пиридин–бутанол–уксусная кислота, 3 : 3 : 3 : 1). ИК спектр (тонкий слой),

ν , cm^{-1} : 1560 (аром.), 1600, 1620 (C=N), 1700 (C=O), 3220 (NH), 3380 (OH). Найдено, %: C 53.48; H 5.83; N 16.25; S 10.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 53.87; H 5.42; N 16.75; S 9.59.

2-(6,6-Диметил-4-оксо-3-фенил-5,6-дигидро-8Н-тиопирано[4',3':4,5]гиено[2,3-*d*]пиримидил]гидразон 2-кетопропановой кислоты (7b). Из 3.58 г (0.01 моль) соединения **6b** и 0.88 г (0.01 моль) пировиноградной кислоты по описанной выше методике получают 3.77 г (88%) продукта **7b**. Т. пл. 209–211 °С (пиридин). R_f 0.60 (хлороформ–пиридин–бутанол–уксусная кислота, 3 : 3 : 3 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1550 (аром.), 1600, 1640 (C=N), 1685, 1740 (C=O), 3220 (NH), 3370 (OH). Найдено, %: C 56.71; H 4.97; N 12.70; S 14.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ Вычислено, %: C 56.50; H 4.70; N 13.07; S 14.96.

2,5,8,8-Тетраметил-1,6-диоксо-7,8-дигидро-10Н-тиопирано[4'',3'':4',5']гиено[2',3':4,5]пиримидо[2,3-*c*]-1,2,4-триазин (1a). А. Смесь 3.34 г (0.01 моль) гидразона **7a** и 40 мл уксусной кислоты кипятят 14 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Получают 2.5 г (73%) продукта **1a**. Т. пл. 281–282 °С (пиридин). R_f 0.62 (хлороформ–пиридин–гексан, 1 : 1 : 2). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1550 (C=C), 1580 (C=N), 1680, 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (в пиридине), δ , м. д.: 4.03 (2H, с, 10,10- H_2); 3.76 (3H, с, NCH_3); 3.38 (2H, с, 7,7- H_2); 2.58 (3H, с, CH_3); 1.40 (6H, с, 8,8-(CH_3) $_2$). Найдено, %: C 51.46; H 4.50; N 15.89; S 17.92. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ Вычислено, %: C 51.70; H 4.63; N 16.08; S 18.40.

Б. Смесь 2.96 г (0.01 моль) соединения **6a**, 0.88 г (0.01 моль) пировиноградной кислоты в 15 мл уксусной кислоты и 50 мл этилового спирта кипятят 10 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром и высушивают на воздухе. Получают 2.4 г (69%) продукта **1a**. Т. пл. 281–282 °С. Смешанная проба образцов продукта **1a**, синтезированных по методикам А и Б, не дает депрессии температуры плавления.

2,8,8-Триметил-1,6-диоксо-5-фенил-7,8-дигидро-10Н-тиопирано[4'',3'':4',5']гиено[2',3':4,5]пиримидо[2,3-*c*]-1,2,4-триазин (1b). А. Из 4.28 г (0.01 моль) гидразона **7** по методике А синтеза соединения **1a** получают 3.7 г (90%) продукта **1b**. Т. пл. 302–304 °С (этанол). R_f 0.60 (хлороформ–ацетон–гексан, 3 : 3 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1550 (C=C), 1580, 1600 (C=N), 1680, 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.76–7.20 (5H, м, Ph); 3.92 (2H, с, 10,10- H_2); 3.22 (2H, с, 7,7- H_2); 2.57 (3H, с, CH_3); 1.22 (6H, с, 8,8-(CH_3) $_2$). Найдено, %: C 58.06; H 4.80; N 13.25; S 15.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 58.51; H 4.42; N 13.65; S 15.62.

Б. Из 3.58 г (0.01 моль) **6b** по методике Б синтеза соединения **1a** получают 2.8 г (68%) продукта **1b**. Т. пл. 302–304 °С, идентичного образцу, синтезированному по методике А (R_f , т. пл.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, А. А. Карапетян, М. С. Алексанян, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 681 (2001).
2. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпаян, А. А. Акопян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартамян, *Хим.-фарм.журн.*, № 9, 38 (1977).
3. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпаян, И. М. Назарян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартамян, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 20 (1977).

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

Поступило в редакцию 16.06.99