

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТИЕНОПИРИМИДИНЫ

III. СИНТЕЗ ТИЕНОПИРИМИДИНДИОНОВ, КОНДЕНСИРОВАННЫХ С ШЕСТИЧЛЕННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ СЕРУ И КИСЛОРОД

А. С. НОРАВЯН, А. Ш. ОГАНИСЯН, К. Е. БАСЕНЦЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 5 I 1981

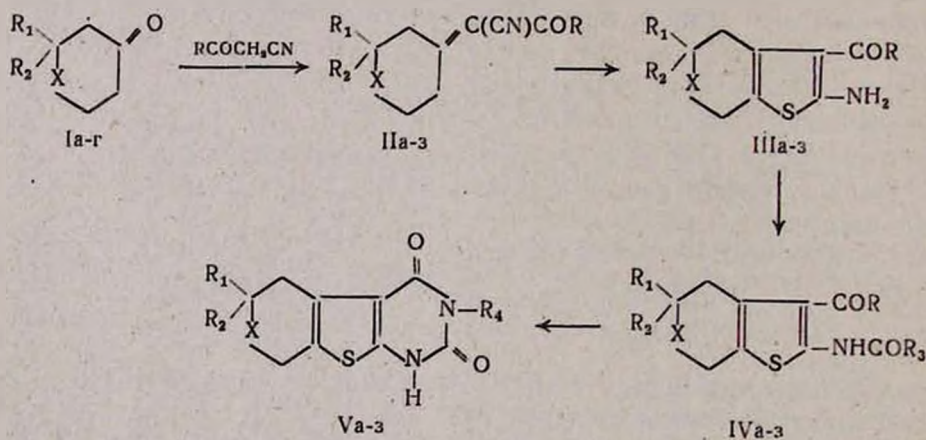
Исследованы различные пути синтеза конденсированных 2-аминотиофенов III на основе шестичленных гетероциклических кетонов. Конденсацией последних с эфиром хлоругольной кислоты или фенилизотиоцианатом получены соединения IV, которые в присутствии едкого кали подвергаются циклизации с образованием V.

Табл. 4, библи. ссылок 3.

Ранее нами сообщалось о синтезе конденсированных тиенопиримидинов и их производных [1, 2].

Представляли интерес синтез и изучение биологической активности тиенопиримидинонов, конденсированных с шестичленными гетероциклами, содержащими серу и кислород.

Показано, что при конденсации I а-г с этиловым эфиром или амидом циануксусной кислоты получают II б-г, е-з.



Ia, X=O, R₁=R₂=CH₃; Ib: X=O, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅; Ic: X=S, R₁=R₂=CH₃;

Id: X=S, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅; IIa, IIIa: X=O, R₁=R₂=CH₃, R=OC₂H₅;

IIb, IIIb: X=O, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R=OC₂H₅; IIc, IIIc: X=O, R₁=R₂=CH₃, R=NH₂;

IId, IIId: X=O, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R=NH₂; IIe, IIIe: X=S, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R=OC₂H₅;

IIf, IIIf: X=S, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R=NH₂; IVa: X=O, R₁=R₂=CH₃, R₃=OCH₃;

IVb: X=O, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R₃=OCH₃; IVc: X=S, R₁=R₂=CH₃, R₃=OCH₃;

IVd: X=S, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R₃=OCH₃; IVe: X=O, R₁=R₂=CH₃, R₃=NHC₂H₅;

ляют 1500—2000 мг/кг. Противоопухолевая активность изучена на саркоме 45, карциносаркоме Уокера и асцитной карциноме Эрлиха. Выявлено, что некоторые из них проявляют слабую антибластическую активность на саркоме 45, а в отношении двух других штаммов они не активны.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-20 с призмами NaCl. Спектры ПМР (в δ -шкале) измерены на приборе «Varian T-60» с CDCl_3 и $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ с тетраметилсилианом в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры сняты на приборе MX-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при ионизирующем напряжении 50 эВ и температуре напуска на 20—30° ниже температуры плавления образцов.

Этиловые эфиры(амиды)-2-замещенных-тетрагидро-4-пиранилиден-(тиопиранилиден)циануксусной кислоты (II б-г, е-з). Смесь 0,1 моля. 1б, г, 0,1 моля этилового эфира циануксусной кислоты (или 0,1 моля Iа-г и 0,1 моля амида циануксусной кислоты) и 1 г ацетата аммония в 30 мл сухого бензола кипятят 6—7 ч до полного удаления воды. Смесь охлаждают, промывают водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя продукты (IIб, е) перегоняют в вакууме. Выпавшие кристаллы (IIв, г, ж, з) отфильтровывают, промывают водой и эфиром (табл. 1). Перекристаллизовывают из бензола. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 2250 (CN), в (IIв, г, ж, з) — 3200 и 3450 (NH_2). ПМР спектр, IIб, δ , м. д.: 1,0 ($2\text{-CH}_2\text{—CH}_3$), 1,20 (2-CH_3); 1,50 ($\text{CH}_2\text{—CH}_3$); 2,60 (3-CH_2); 3,20 (5-CH_2); 3,80 (6-CH_2); 6,20 (NH_2).

2-Амино-5,5-замещенные-3-карбэтокси(карбамидо)-4-5-дигидро-7Н-пирано(тиопирано)(3,4-б)тиофены (III б-г, с-э). Метод А. Смесь 0,1 моля II б-г, е-з, 0,1 моля порошкообразной серы в 80 мл 96% этанола нагревают при перемешивании до 50° и прибавляют по каплям 10 мл диэтиламина. Затем температуру повышают до 60° и перемешивают до полного растворения серы. Охлаждают ледяной водой и выливают в 200 мл холодной воды, подкисляют 18% соляной кислотой (по конго). Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают гептаном. Перекристаллизовывают из гексана (табл. 2).

Метод Б. Нагревают суспензию 0,1 моля 1б, 1г, 0,1 моля этилового эфира циануксусной кислоты, 1 г-ат порошкообразной серы в 120 мл 96% этанола до 55° и при перемешивании прибавляют 5 мл диэтиламина в 10 мл этанола. Температуру повышают до 65°. Далее опыт проводят, как описано выше (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : IIIб, е 1680 (CO), 3300; 3400 (NH_2), IIIв, г, ж, з 3180, 3480 (CONH_2), ПМР спектр, δ , м. д.: IIIб, г, е, з 1,0 ($5\text{-CH}_2\text{—CH}_3$); 1,30 (5-CH_3), 1,40 ($3\text{-CH}_2\text{—CH}_3$); 1,50 ($5\text{-CH}_2\text{—CH}_3$); 2,70 (4-CH_3); 4,20 ($3\text{-CH}_2\text{—CH}_3$); 4,50 (7-CH_2); 6,10 (NH_2); IIIв, ж 1,23 [$5\text{-(CH}_2)_2$]; 2,71 (4-CH_2); 3,62 (7-CH_2); 5,38 (NH_2); 6,1 (CONH_2).

2-(N-Карбметоксиамино)-5,5-замещенные-3-карбамидо-4,5-дигидро-7Н-пирано(тиопирано)/3,4-б/тиофены (IV а-г). Смесь 0,1 моля III в, г, ж,

Таблица 1

Этиловые эфиры(амиды)-2-замещенных-тетрагидро-4-пиранилиден(тиопиранилиден)циануксусной кислоты

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С/мм.рт.ст. т. пл., °С	n_D^{20}	d_4^{20}	Найдено, %			Вычислено, %			R _f (элюент)
					C	H	N	C	H	N	
IIб	80	135—137/1,5	1,4899	1,070	65,72	8,13	5,96	65,79	8,07	5,90	0,63 (хлороформ—эфир, 2:1)
IIв	62	150—152	—	—	61,88	7,31	14,50	61,83	7,26	14,42	0,60 (хлороформ—гексан; 1:2)
IIг	58	106—108	—	—	63,49	7,80	18,38	63,44	7,74	13,44	0,61 (хлороформ—гексан, 1:2)
IIе	71	140—142/1,5	1,5022	1,073	64,12	7,83	5,81	64,17	7,87	5,75	0,62 (хлороформ—эфир, 2:1)
IIж	57	101—102	—	—	61,68	7,27	13,40	61,75	7,21	13,31	0,56 (хлороформ—гексан, 1:2)
IIз	54	115—117	—	—	58,87	7,25	12,42	58,91	7,19	12,49	0,58 (хлороформ—гексан, 1:2)

з, 0,1 моля метилового эфира хлоругольной кислоты, 20 г карбоната калия в 100 мл сухого бензола кипятят 6–7 ч.

Отгоняют 80 мл бензола и остаток хорошо промывают водой. При добавлении 20 мл метанола вещество полностью кристаллизуется. Кристаллы фильтруют и промывают эфиром. Перекристаллизовывают из изобутанола (табл. 4). ИК спектр, ν , см^{-1} : V а-г: 1720, 1750 (CO), 3200, 3500 (NH_2). В спектрах ПМР (δ) соединений IV а-г (OCH_3) = 3,71 м. д., а химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от химических сдвигов соответствующих протонов в спектрах III в, г, ж, з.

Таблица 2

2-Амино-3,5-замещенные-4,5-дигидро-7Н-пирано(тиопирано)-3,4-б тиофены

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R_f (элюент)
			N	S	N	S	
IIIб	А 74 Б 42	72–74	5,14	11,9	5,19	11,88	0,64 (CCl_4 –гексан, 1:2)
IIIв	76	160–161	12,30	14,26	12,33	14,20	0,64 (этанол–эфир–этилацетат, 1:1:3)
IIIг	70	173–175	11,71	13,24	11,65	13,32	0,58 (хлороформ–гексан, 1:2)
IIIе	А 72 Б 45	85–87	4,86	22,40	4,91	22,45	0,55 (хлороформ–гексан, 1:2)
IIIж	86	118–120	11,66	26,52	11,58	26,46	0,70 (гексан–этанол–этилацетат, 1:2:4)
IIIз	76	97–100	10,87	24,92	10,93	24,97	0,56 (хлороформ–гексан, 1:2)

2-(N'-Фенилуридо)-5,5-замещенные-3-карбэтокси-4,5-дигидро-7Н-пирано(тиопирано)-3,4-б/тиофены (IV д-э). Смесь 0,1 моля III а, б, д, е, 0,1 моля фенилизотиоцианата, 20 мл сухого бензола кипятят 6 ч. После отгонки бензола на вязкую массу добавляют 10 мл метанола, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают метанолом. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 3). ИК спектр, ν , см^{-1} : IV д-э 1695 (CO),

1730 ($\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{smallmatrix}$), 3400, 3500 (NH). ПМР спектр, δ , м. д.: IV д-э 7,20 (C_6H_5),

7,61 (NH), 10,65 ($\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$), а химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от химических сдвигов соответствующих протонов в спектрах IIIа, б, д, е.

6,6-Замещенные-2,4-диоксо-5,6-дигидро-8Н-пирано(тиопирано)-4', 3': 4,5/тиено[2,3-д]пиридины (V а-г). Смесь 0,01 моля IV а-г и 0,02 моля едкого кали в 50 мл воды кипятят 2–3 ч. После охлаждения подкисляют 18% раствором соляной кислоты. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром и метанолом. Перекристаллизовывают из изобутанола (табл. 4). ИК спектр, ν , см^{-1} : V а-г: 1720, 1750 (CO), 3200

(NH). ПМР спектр, δ , м. д.: Va, г, 1,41 [6(CH₃)₂]; 3,31 (5-CH₂-), 4,40 (8-CH₂-), а в спектрах Vб, г 0,90 (6-CH₂-CH₃), 1,51 (6-CH₂-CH₃).

Таблица 3

2,3,5-Замещенные 4,5-дигидро-7-Н-пирано(тиопирано)/3,4-б/тиофены

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R _f (элюент)
			N	S	N	S	
IVа	82	192—193	9,90	11,20	9,84	11,25	0,60 (пиридин—CCl ₄ , 1:1)
IVб	81	182—183	9,43	10,68	9,38	10,72	0,65 (CCl ₄ —пиридин, 1:1)
IVв	82	202—204	9,37	21,38	9,33	21,33	0,60 (пиридин—CCl ₄ , 1:1)
IVг	80	198—200	8,95	20,30	8,91	20,36	0,58 (CCl ₄ —пиридин, 1:1)
IVд	91	98—99	7,43	8,50	7,47	8,54	0,63 (хлороформ—CCl ₄ , 1:1)
IVе	87	102—103	7,26	8,28	7,21	8,24	0,48 (хлороформ—CCl ₄ , 1:1)
IVж	92	105—106	7,11	16,44	7,17	16,39	0,60 (хлороформ—CCl ₄ , 1:1)
IVз	85	90—92	6,88	15,77	6,92	15,82	0,55 (CCl ₄ —хлороформ, 1:2)

3,6,6-Замещенные-2,4-диоксо-5,6-дигидро - 8Н - пирано(тиопирано) - /4',3' :4,5/тиено/2,3-д/пиримидины (V д-з). Смесь 0,01 моля IV д, е, ж, з, 0,02 моля едкого кали в 60 мл 50% этанола кипятят 3 ч. После охлаждения подкисляют соляной кислотой (по конго). Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром и метанолом. Перекристаллизовывают из бутанола (табл. 4). ИК спектр, ν , см⁻¹: V д-з, 1650, 1700 (CO), 3400(NH). ПМР спектр, δ , м. д.: V д-з 7,41 (3—C₆H₅), а химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от химических сдвигов соответствующих протонов в спектрах IV д-з.

ԿՈՆԴԵՍՎԱՄ ԹԻԵՆՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐ

III. ԾԾՈՒՄՐ ԵՎ ԹԹՎԱՄԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՎԵՑԱՆԴԱՄԱՆԻ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՀԵՏ

ԿՈՆԴԵՆՍՎԱՄ ԹԻԵՆՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՆՐԱՎՅԱՆ, Ա. Շ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Կ. Ե. ԲԱՍԵՆՑՅԱՆ

և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ 2-տեղակալված տետրահիդրոպիրան (թիոպիրան)-4-ոնները փոխադրելով ցիանքացախաթթվի էթիլեթերի կամ ամիդի հետ առաջացնում են 2-տեղակալված տետրահիդրո-4-պիրանիլդեն (թիոպիրանիլդեն) ցիանքացախաթթվի էթիլեթերներ կամ ամիդներ, որոնք ծծմբի հետ տաքացնելիս տալիս են 3,5-տեղակալված պիրանո (թիոպիրանո) [3,4-б] թիոֆեններ: Վերջիններս ստացվում են նաև 2-մեթիլ-2-էթիլտետրահիդրոպիրան (թիոպիրան)-4-ոնները տաքացնելով ցիանքացախաթթվի էթիլեթերի և ծծմբի հետ:

Таблица 4

2,4-Диоксо-3Н-(фенил)-5,6-дигидро-8Н-пирано(тиопирано)/4',3':4,5/тиено/2,3-д/пиримидины

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R _f (элюент)	Значения <i>m/e</i> (относительные интенсивности пиков ионов в % к максимальному)
			N	S	N	S		
Va	79	320—322	11,16	12,62	11,10	12,68	0,70 (пиридин—CCl ₄ , 1:1)	252 (30) 237 (5) 223 (7) 209 (5) 194 (100) 161 (5) 166 (5) 151 (27) 123 (5) 122 (5) 77 (5)
Vб	89	300—303	10,48	12,08	10,51	12,02	0,58 (CCl ₄ —пиридин, 1:2)	266 (24) 251 (5) 237 (14) 223 (5) 209 (5) 194 (100) 181 (5) 166 (5) 151 (26) 123 (5)
Vв	88	322—325	10,38	23,76	10,43	23,86	0,62 (пиридин—CCl ₄ , 1:1)	268 (100) 253 (10) 235 (80) 225 (60) 194 (81) 191 (29) 151 (22) 123 (6)
Vг	89	306—308	9,96	22,62	9,91	22,67	0,66 (CCl ₄ —пиридин, 1:2)	282 (100) 267 (5) 253 (54) 249 (74) 225 (52) 206 (12) 194 (70) 151 (15) 152 (6) 123 (5)
Vд	95	293—295	8,48	9,70	8,53	9,74	0,55 (хлороформ—CCl ₄ , 1:1)	328 (86) 313 (5) 239 (12) 270 (100) 257 (5) 242 (5) 223 (5) 209 (12) 194 (6) 151 (6) 123 (11) 119 (20)
Ve	95	267—269	8,22	9,37	8,17	9,34	0,58 (хлороформ—CCl ₄ , 1:2)	342 (59) 327 (5) 313 (13) 270 (100) 257 (5) 242 (5) 223 (5) 151 (48) 152 (14) 123 (5) 119 (9)
Vж	95	310—313	8,17	18,64	8,13	18,58	0,53 (хлороформ—CCl ₄ , 1:1)	344 (100) 329 (10) 311 (85) 301 (60) 270 (28) 225 (6) 223 (5) 192 (35) 151 (36) 119 (21)
Vз	92	278—281	7,75	17,82	7,81	17,86	0,55 (CCl ₄ —хлороформ, 1:2)	358 (84) 343 (5) 329 (28) 325 (100) 301 (50) 270 (29) 210 (6) 208 (8) 206 (29) 182 (7) 151 (40) 152 (15) 153 (12) 123 (8) 119 (21)

Пики интенсивности ниже 5% не приводятся.

Տեղակալված պիրանոն (թիոպիրանոն), [3,4-*b*] թիոֆենները փոխազդելով բորածխածինի մեթիլենի և ֆենիլիդոցիանատի հետ առաջացնում են 5-տեղակալված 2-(N'-կարբոմեթոքսիամինո)- կամ 2-(N'-ֆենիլուրեիդո)-3-կարբամիդո (էթոքսի) թիոֆեններ, Վերջիններս կալիումի հիդրոքսիդի ջրալին կամ սպիրտային լուծույթում տաքացնելիս ցրկվում են 6-տեղակալված-2,4-դիօքսո-3-ֆենիլ-5,6-դիհիդրո-8H-պիրանոն (թիոպիրանոն) [4',3':4,5] (թիենո) [2,3-*d*] պիրիմիդինների:

CONDENSED THIENOPYRIMIDINES

III. SYNTHESIS OF THIENOPYRIMIDINDIONES CONDENSED WITH HETEROCYCLES CONTAINING SULPHUR AND OXYGEN

A. S. NORAVIAN, A. Sh. OVANNISSIAN, K. E. BASSENTSIAN
and S. A. VARTANIAN

It has been shown that the interaction of 2-substituted tetrahydropyran(thiopyran)-4-ones with ethyl cyanoacetate or cyanoacetamide leads to the formation of the ethyl esters or the amides of 2-substituted-tetrahydro-4-pyranylidene(thiopyranylidene)cyanoacetic acid, which, upon heating with sulphur, produce 3,5-substituted-2-amino-4,5-dihydro-7H-pyrano(thiopyrano)[3,4-*b*]thiophenes. The latter may also be obtained by heating 2-methyl-2-ethyltetrahydropyran(thiopyran)-4-ones with ethyl cyanoacetate and sulphur.

The interaction of substituted-2-amino-4,5-dihydro-7H-pyrano(thiopyrano) [3,4-*b*]thiophenes with methyl chlorocarbonate and phenylisocyanate gives 5-substituted 2-[N'-carbomethoxyamino]- or 2-[N'-phenylureido]-4,5-dihydro-7H-pyrano(thiopyrano)-[3,4-*b*]-3-carbethoxythiophenes. The latter, upon heating with an aqueous or alcoholic solution of potassium hydroxide, cyclize into 6-substituted-2,4-dioxo-3-phenyl-5,6-dihydro-8-pyrano(thiopyrano)-[4',3':4,5]thieno [2,3-*d*]pyrimidines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпнян, Р. А. Акопян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартанян, Хим.-фарм. ж., № 9, 38 (1977).
2. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, Р. А. Акопян, С. А. Вартанян, Хим.-фарм. ж., № 2, 37 (1980).
3. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпнян, И. М. Назарян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартанян, Хим.-фарм. ж., № 8, 20 (1977).