

SYNTHESIS OF 2-, 3- AND 6-SUBSTITUTED PYRANO[4',3':4,5]- THIENO-[2,3-d]PYRIMIDINE-4-ONES AND THEIR ANTICONVULSIVE ACTIVITY INVESTIGATION

H. P. MKRTCHIAN, S. G. GHAZARIAN, A. S. NORAVIAN, S. H. VARTANIAN,
I. A. JAGHATSPANIAN and N. Ye. HAKOPIAN

It has been shown that the reaction of 2-alkyl-tetrahydropyran-4-ones with ethyl ester of cyanacetic acid results in the corresponding cyanides. By interaction of the latter with sulfur the 2-amino-3-substituted thiofenenes have been synthesized, which by successive acylation and reaction with amines were converted into the corresponding thieno-[2,3-d]pyrimidine-4-ones.

The anticonvulsive and tranquillizing properties of the obtained thienopyrimidine-4-ones have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Джагацпаян И. А. и др. — Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 9, с. 38.
2. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С. и др. — Хим.-фарм. ж., 1984, т. 18, № 4, с. 451.
3. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С. и др. — Хим.-фарм. ж., 1985, т. 19, № 5, с. 557.
4. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Акопян Р. А., Вартанян С. А. — Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 2, с. 37.
5. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С. и др. — Хим.-фарм. ж., 1986, т. 20, № 11, с. 1312.
6. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Джагацпаян И. А. и др. — Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 8, с. 20.
7. Норавян А. П., Оганисян А. Ш., Басенцян К. Е., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 2, с. 108.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 587—598 (1987г.)

УДК 547.816+547.834.2

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО(ТИОПИРАНО)[3,4-с]- ПИРИДИНОВ И 2,7-НАФТИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, А. С. НОРАВЯН и С. А. ВАРТАНЯН

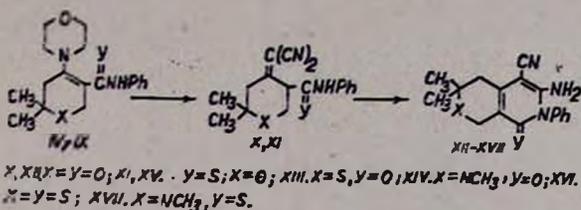
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 26 V 1987

Разработан новый метод синтеза производных пирано(тиопирано) [3,4-с]пиридинов и 2,7-нафтиридинов на основе енаминов гетероциклических кетонов—2,2-диметилтетрагидропиран(тиопиран)-4-она и 1,2,2-триметилпиревдин-4-она.

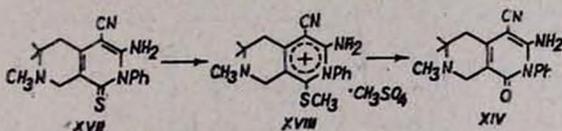
Табл. 2, библиографические ссылки 6.

Из литературы известно, что биологически активные производные пирано[3,4-с]пиридинов и 2,7-нафтиридинов выделены из растений [1, 2].



Предполагалось, что образование XII—XVII происходит через промежуточные соединения типа X, XI. Подтверждением этого механизма послужило выделение в более мягких условиях (комнатная температура, отсутствие основания) соединений X, XI. Последние под действием оснований также циклизируются в XII и XV. В ИК спектрах нециклических соединений X, XI присутствуют полосы поглощения, характерные для нитрильной группы в области 2210—2230 см^{-1} . Образование пиридиновых циклов приводит к появлению в ИК спектрах XII—XVII характерных для аминогруппы поглощений в области 3200—3500 см^{-1} . Сигналы протонов аминогруппы в ПМР спектрах тиамидов XV—XVII проявляются в виде синглетов в области 6,8—7,0 м. д. В ПМР спектрах амидов XII—XIV наблюдается некоторый сдвиг сигналов NH_2 группы в более сильное поле (6,3—6,5 м. д.).

2,7-Нафтиридиинон (XIV) получен также встречным путем из соответствующего тиамида XVII через нафтиридииниевую соль XVIII.



Таким образом, можно заключить, что изменение очередности введения реагентов приводит к получению производных конденсированных пиридинов.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60». ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системах: ацетон—петролейный эфир, 1 : 3 (IV—VI), хлороформ—петролейный эфир, 1 : 2 (VII—IX); пиридин—этилацетат, 1 : 3 (X, XI); пиридин—этанол, 1 : 2 (XII—XIV); пиридин—эфир, 1 : 3 (XV—XVII). Проявитель—пары йода.

Получение енаминоанилидов IV—VI. Смесь 0,01 моля енаминов I—III и 1,2 г (0,01 моля) фенилизотиоцианата нагревают до 60—80° 10 мин, оставляют при комнатной температуре 1 ч. Прибавляют к смеси 2 мл ацетона и оставляют в холодильнике 12 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают холодным ацетоном и сушат. Перекристаллизовывают из ацетона (табл. 1).

Получение енаминотиоанилидов VII—IX. Раствор 0,01 моля енаминов I—III и 1,35 г (0,01 моля) фенилизотиоцианата в 30 мл хлороформа кипятят 3 ч. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 15 мл

Физико-химические константы соединений IV—XI

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R_f	ИКС, ν , см^{-1}
			N	S		N	S		
IV	56	116—117	8,99	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	8,85	—	0,65	3260 (NH), 1670 (CO), 1630 (C=C), 1590 (C=C аром.)
V	68	140—141	8,56	9,71	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	8,42	9,64	0,54	3280 (NH), 1660 (CO), 1640 (C=C), 1590 (C=C аром.)
VI	67	145—146	12,55	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	12,75	—	0,70	3200 (NH), 1670 (CO, C=C), 1600 (C=C аром.)
VII	76	142—143	8,51	9,69	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	8,42	9,64	0,76	3300 (NH), 1640 (C=C), 1600 (C=C аром.), 1130 (C=S)
VIII	72	134—135	8,14	18,44	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}_2$	8,03	18,40	0,62	3380 (NH), 1600 (C=C), 1130 (C=S)
IX	64	160—161	12,05	9,38	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$	12,16	9,28	0,65	3310 (NH), 1640 (C=C), 1620 (C=C аром.), 1130 (C=S)
X	87	196—197	13,99	—	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	14,22	—	0,58	3270 (NH), 2230 (CN), 1680 (CO), 1650 (C=C), 1590 (C=C аром.)
XI	95	132—133	13,30	10,17	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$	13,52	10,29	0,59	3180 (NH), 2210 (CN), 1620 (C=C), 1590 (C=C аром.), 1120 (C=S)

Физико-химические константы соединений XII—XVII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R _f	ИКС, ν , см^{-1}	ПМРС, δ , м. д. (ДМСО)
			C	S		N	S			
XII	60	314—315	14,31	—	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	14,22	—	0,73	3310, 3430 (NH_2), 2200 (CN), 1650 (CO), 1640 (NH деф.), 1590 (C=C аром.)	7,2—7,7 (5H, м, C_6H_5), 6,6 (2H, с, NH_2), 4,3 (CH, т, CH_2O), 2,5 (2H, т, CH_2), 1,3 (6H, с, 2CH_3)
XIII	83	285—286	13,42	10,42	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	13,49	10,33	0,50	3300, 2440 (NH_2), 2205 (CN), 1640 (CO), 1620 (NH деф.), 1580 (C=C аром.)	6,9—7,6 (5H, м, C_6H_5), 6,3 (2H, с, NH_2), 3,3 (2H, т, CH_2S), 2,5 (2H, т, CH_2), 1,2 (6H, с, 2CH_3)
XIV	56	237—238	18,03	—	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	18,16	—	0,59	3320, 3450 (NH_2), 2200 (CN), 1660 (CO), 1620 (NH деф.), 1600 (C=C аром.)	7,1—7,7 (5H, м, C_6H_5), 6,4 (2H, с, NH_2), 3,3 (2H, т, CH_2N), 2,4 (2H, с, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3), 1,0 (6H, с, 2CH_3)
XV	95	263—264	13,27	10,53	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	13,49	10,39	0,61	3280, 3390 (NH_2), 2220 (CN), 1630 (NH деф.), 1605 (C=C аром.)	7,2—7,7 (5H, м, C_6H_5), 6,8 (2H, с, NH_2), 4,5 (2H, т, CH_2O), 2,6 (2H, т, CH_2), 1,3 (6H, с, 2CH_3)
XVI	87	253—254	12,60	19,46	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$	12,83	19,59	0,72	3320, 3430 (NH_2), 2220 (CN), 1590 (C=C аром.), 1630 (NH деф.)	7,2—7,8 (5H, м, C_6H_5), 6,9 (2H, с, NH_2), 3,8 (2H, т, CH_2S), 2,9 (2H, т, CH_2), 1,4 (6H, с, 2CH_3)
XVII	60	245—246	17,00	10,02	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$	17,27	9,88	0,58	3340, 3450 (NH_2), 2220 (CN), 1640 (NH деф.), 1580 (C=C аром.)	7,1—7,6 (5H, м, C_6H_5), 6,7 (2H, с, NH_2), 3,3 (2H, т, CH_2N), 2,5 (2H, т, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3), 1,0 (6H, с, 2CH_3)

метанола, охлаждают ледяной водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным метанолом и сушат. Перекристаллизовывают из смеси метанол-хлороформ (табл. 1).

Динитрилы 2,2-диметил-5-фенилкарбамоил(тиокарбамоил)тетрагидропиридилденмалоновых кислот (X, XI). Раствор 0,003 моля IV или VII и 0,2 г (0,003 моля) динитрила малоновой кислоты в 20 мл бензола перемешивают при комнатной температуре 4 ч. К смеси прибавляют 100 мл гексана и фильтруют выпавшие кристаллы. Перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

Получение пирано(тиопирано)[3,4-с]пиридинов и 2,7нафтиридинов XII—XVII. Раствор 0,002 моля IV—IX, 0,13 г (0,002 моля) динитрила малоновой кислоты и 0,2 мл пиперидина в 5 мл этанола кипятят 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из нитрометана (табл. 2).

3-Амино-5,6-дигидро-6,6-диметил-2-фенил-4-циан-8Н-пирано[3,4-с]-пиридин-1Н-он(тионы XII, XV). Смесь 0,001 моля соединений X, XI, 0,5 мл 10% раствора гидроксида натрия и 5 мл этанола кипятят 10 мин. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выходы соединения XII 85%, XV 96%. Остальные физико-химические данные совпадают с константами соединений, полученных по общей методике (табл. 2).

Метосульфат 3-амино-5,6-дигидро-6,6,7-триметил-1-меркаптометил-2-фенил-4-циан-8Н-2,7-нафтиридины (XVIII). Смесь 0,65 г (0,002 моля) XVII, 0,3 г (0,0023 моля) диметилсульфата и 5 мл толуола кипятят 5 мин. После охлаждения толуол декантируют, остаток кристаллизуют этанолом. Выход 0,75 г (83%), т. пл. 225—226° (этанол), R_f 0,64 (хлороформ-этанол, 4:1). Найдено %: С 53,31; Н 5,81; N 12,43; S 14,23. $C_{20}H_{26}N_4O_4S_2$. Вычислено %: С 53,20; Н 5,76; N 12,50; S 14,52. ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3330, 3430 (NH_2), 2220 (CN), 1660 (NHдеф.), 1590 (C=C аром.).

3-Амино-5,6-дигидро-6,6,7-триметил-2-фенил-4-циан-8Н-2,7-нафтиридин-1-он (XIV). Смесь 1,35 г (0,033 моля) XVIII, 4,5 мл 4N водного раствора гидроксида натрия, 10 мл метанола кипятят 2,5 ч. После охлаждения прибавляют 10 мл воды, фильтруют выпавшие кристаллы, промывают водой и сушат. Выход 0,7 г (78%). Остальные физико-химические константы совпадают с данными соединений, полученных по общей методике (табл. 2).

ՊԻՐԱՆՈ (ԹԻՈՊԻՐԱՆՈ) (3,4-с) ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ 2,7-ՆԱՖԹԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Մշակված է պիրանո (թիոպիրանո) (3,4-с) պիրիդինի և 2,7-նաֆթիրիդինի ածանցյալների ստացման նոր եղանակ հիմնված հետերոցիկրիկ կետոնների. 2,2-դիմեթիլտետրազոլիդպիրան (թիոպիրան)-4-օնի և 2,2-տրիմեթիլպիրիդին-4-օնի վրա:

SYNTHESIS OF PYRANO(THIOPYRANO)/3,4-c/PYRIDINES AND 2,7-NAPHTHYRIDINES

Ye. G. PARONIKIAN, A. S. NORAVIAN and S. H. VARTANIAN

New method for the preparation of pyrano(thiopyrano)/3,4-c/pyridines and 2,7-naphthyridines derivatives on the basis of the enamines of heterocyclic ketones 2,2-dimethyltetrahydropyran(thiopyran)-4-ones and 1,2,2-trimethylpiperidine-4-one has been elaborated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Садриддинов Ф. С., Тулиганов Н. — Фармакология алкалоидов и их производных. Ташкент, Фаи, 1972. с. 152.
2. Ripberger H. — *Phytochemistry*, 1978, vol. 17, p. 1069.
3. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 2, с. 104.
4. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Вартанян С. А. — Хим.-фарм. ж., 1985, № 7, с. 790.
5. Мирзоян Г. В., Пароникян Е. Г. — Тез. докл. VIII Молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям. Ереван, 1986, с. 12.
6. Eusco R., Bianchetti G., Rossi S. — *Gazz. Chim. Ital.*, 1961, vol. 91, p. 825.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 593—596 (1987 г.)

УДК 547.822.3+615.211.212

СИНТЕЗ И АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИМЕТИЛ-1-(2'-ПРОПИОНИЛОКСИ-2'-ФЕНЭТИЛ)-4-ПРОПИОНИЛАНИЛИНОПИПЕРИДИНА

Р. С. ВАРТАНЯН, В. О. МАРТИРОСЯН, Л. В. МАТЕВОСЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 26 V 1987

Исходя из 2,5-диметил-4-пиперидона осуществлен синтез 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидина и исследованы его биологические свойства. Показано, что он обладает сильной анальгетической активностью.

Библ. ссылок 1.

В продолжение изучения связи между структурой и биологическим действием 4-анилинопиперидинов синтезирован 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин (VIII), в фенэтильный фрагмент которого введена дополнительная функциональная группа. Введение этой группы могло бы увеличить способность к донорно-акцепторному взаимодействию молекулы с соответствующей рецепторной системой и привести к увеличению анальгетической активности [1].

Синтез соединения VIII осуществлен исходя из 2,5-диметил-4-пиперидона (I), который предварительно переведен в соответствующий этиленкеталь (II). Полученный этиленкеталь (II) алкилирован бромаце-