

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО(ТИОПИРАНО)/3,4-с/ПИРИДИН- И 2,7-НАФТИРИДИН-1-ТИОНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, Г. В. МИРЗОЯН и А. С. НОРАВЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Маджояна
НАН Республики Армения, Ереван

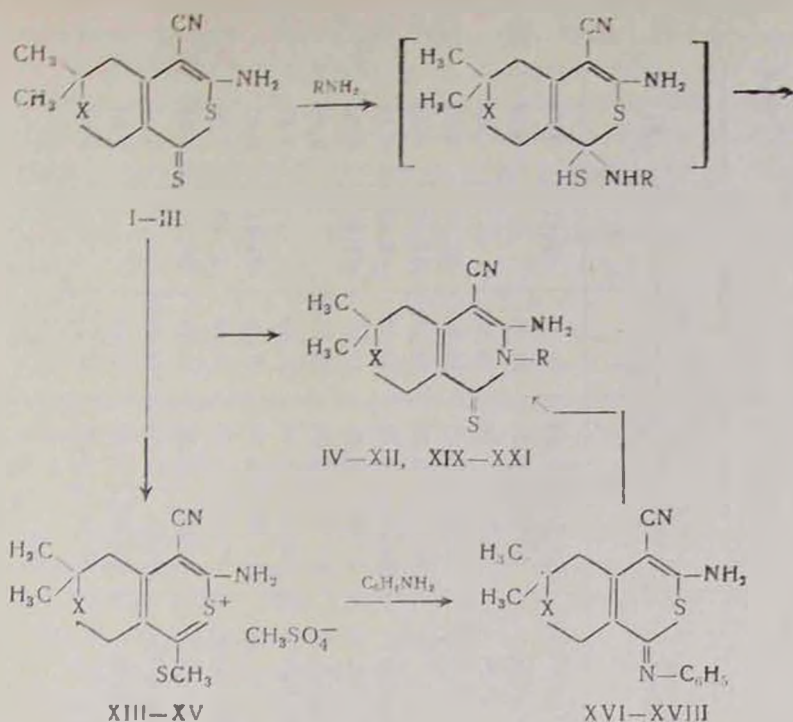
Поступило 21 X 1991

С целью поиска биологически активных соединений в ряду конденсированных пиридинов ранее были получены производные 1-оксо- и 3-оксопирано (тио-пирано) 3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов [1—4].

Настоящая работа посвящена синтезу производных пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридин- и 2,7-нафтиридин-1-тионов.

Удобными исходными соединениями для получения последних явились пирано(тиопирано), (пиридо)/3,4-с/тиопиран-1-тионы I—III [5]. Для синтеза производных пиридинов использовано наличие в соединениях I—III реакционноспособных тиопирантионных фрагментов.

При взаимодействии соединений I—III с первичными аминами и гидразином имеет место разрыв связи C₃—S, который сопровождается перегруппировкой с образованием конденсированных пиридинов IV—XII. Со слабым основанием—анилином-тиопираны I—III не реагируют. Для проведения этой реакции потребовалось увеличение электрофильности атома C₁ путем получения тиопирилиевых солей XIII—XV. Механизм образования соединений XIX—XXI аналогичен вышеописанному, о чем свидетельствуют выделенные промежуточные иминосоединения XVI—XVIII, которые под действием основания также подвергаются перегруппировке и получают искомые продукты XIX—XXI. Физико-химические данные соединений XIX—XXI соответствуют их данным, полученным другим методом — взаимодействием 2,2-диметилтетрагидропиран(тиопиран), (пиперидин)-4-онов с фенилизотиоцианатом и динитрилом малоновой кислоты [1, 2].



- I, IV, VII, X, XIII, XVI, XIX. X=O; II, V, VIII, XI, XIV, XVII, XX. X=S;
 III, VI, IX, XII, XV, XVIII, XXI. X=N-CH₃; IV-VI. R=NH₂;
 VII-IX. R=OH; X-XII. R=CH₃; XIX-XXI. R=C₆H₅.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе «Varian T-60». ТСХ проводили на пластинках «Silufol UV-254» в системах: ацетон-гексан, 1:1 (IV) хлороформ-эфир 1:3 (V, XIII); пиридин-гексан-эфир, 2:1:2 (VI, VII); хлороформ-этанол, 1:1 (IX, XV-XVIII); хлороформ-эфир-этанол, 1:1:1 (X-XII); хлороформ-эфир, 1:1 (VIII, XIV); пиридин-эфир, 1:3 (XIX-XXI). Проявитель — пары воды.

Получение 2,3-диаминопирано(тиопирано)/3,4-с/пиридин- и 2,7-нафтиридин-1-тионов (IV-VI). Смесь 0.01 моля тиопирантионов I-III и 15 мл 80% водного раствора гидразингидрата нагревают на кипящей водяной бане 4 ч. После охлаждения к смеси прибавляют 50 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из диоксана (табл.). ИК спектры, ν , см⁻¹: 3170—3450 (NH₂), 2220 (CN), 1620—1630 (NH₂ деф.), 1580—1590 (C=C_{ar}), 1090—1110 (C=S). Спектр ПМР соединения IV (DMCO-d₆), δ , м. д.: 7.43 с (2H, NH₂); 6.4 с (2H, NH₂); 4.27 т (2H, CH₂O); 2.43 т (2H, CH₂), 1.1 с (6H, 2CH₃).

Соединения IV—XVIII

Таблица

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Брутто-формула	Рассчитано, %				R _f
			C	H	N	S		C	H	N	S	
IV	32,0	272—273	52,59	5,28	22,26	12,67	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ OS	52,78	5,64	22,38	12,81	0,75
V	82,1	259—260	49,68	5,40	21,37	—	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S ₂	49,59	5,29	21,03	—	0,72
VI	60,8	242—243	54,48	6,71	26,50	—	C ₁₂ H ₁₇ N ₆ S	54,73	6,50	26,59	—	0,56
VII	77,6	237—238	52,41	5,30	16,80	12,71	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	52,58	5,21	16,72	12,76	0,57
VIII	87,0	223—224	49,71	4,78	15,61	23,88	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS ₂	49,41	4,89	15,71	23,98	0,50
IX	58,6	264—265	54,62	6,19	21,07	12,18	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS	54,51	6,09	21,19	12,13	0,58
X	60,1	302—303	57,61	6,18	16,74	12,58	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ OS	57,80	6,06	16,85	12,86	0,64
XI	63,4	214—215	54,18	5,47	15,61	—	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ S ₂	54,30	5,69	15,83	—	0,68
XII	54,3	223—224	59,64	6,48	21,11	—	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ S	59,71	6,80	21,40	—	0,50
XIII	65,6	178—179	41,28	4,70	7,48	25,49	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ S ₃	41,25	4,79	7,40	25,41	0,61
XIV	50,3	191—192	39,42	4,67	7,24	32,70	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₄	39,56	4,59	7,09	32,50	0,59
XV	47,7	147—148	43,16	5,44	10,86	25,61	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	43,01	5,37	10,72	25,52	0,61
XVI	58,2	208—209	65,51	5,48	13,23	10,53	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS	65,60	5,51	13,49	10,29	0,58
XVII	67,4	193—194	62,43	5,14	12,61	—	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ S ₂	62,35	5,23	12,83	—	0,64
XVIII	53,6	164—165	65,44	6,17	17,00	—	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ S	65,59	6,27	17,27	—	0,58

Получение 3-амино-2-гидроксипирано(тиопирано)/3,4-с/пиридин- и 2,7-нафтиридин-1-тионов (VII—IX). Смесь 0,01 моля тиопирантионов I—III, 0,7 г (0,012 моля) гидрохлорида гидроксиламина, 1,0 г (0,012 моля) ацетата натрия в 25 мл этанола при перемешивании кипятят с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения к смеси прибавляют 50 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и метанолом. Перекристаллизовывают из этанола (табл.). ИК спектры, ν , см^{-1} : 3150—3470 (NH_2 , OH), 2210—2230 (CN), 1630—1650 (NH_2 деф.), 1585—1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар.}}$), 1100—1140 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ПМР (пиридин- d_5), δ , м. д.: VII—10,16 с (2H, NH_2); 8,85 с (1H, OH); 4,9 т (2H, CH_2O); 2,6 т (2H, CH_2); 1,22 с (6H, 2CH_3). VIII—9,1 с (2H, NH_2); 3,95 т (2H, CH_2O); 2,87 т (2H, CH_2); 1,3 с (6H, 2CH_3) ($\text{DMSO}-d_6$).

Получение 3-амино-2-метилпирано(тиопирано)/3,4-с/пиридин- и 2,7-нафтиридин-1-тионов (X—XII). Смесь 0,01 моля тиопирантионов I—III и 40 мл 7N водного раствора метиламина нагревают при 80° в течение 4 ч. После охлаждения к смеси прибавляют 100 мл воды, образовавшиеся кристаллы, отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола (табл.). ИК спектры, ν , см^{-1} : 3190—3450 (NH_2), 2230 (CN), 1650—1670 (NH_2 деф.), 1590—1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар.}}$), 1130—1150 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: X—7,65 с (2H, NH_2); 4,4 т (2H, CH_2O); 3,93 с (3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2,5 т (2H, CH_2); 1,18 с (6H, 2CH_3). XII—7,6 уш. с. (2H, NH_2); 3,98 с (3H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,4 т (2H, CH_2O); 2,55 т (2H, CH_2); 2,3 с (3H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 1,05 с (6H, 2CH_3).

Получение метосульфатов 3-амино-1-меркаптометилпирано(тиопирано) 3,4-с/тиопирилия (XIII, XIV) и пиридо 3,4-с/тиопирилия (XV). Смесь 0,01 моля тиопирантионов I—III и 3,8 г (0,03 моля) диметилсульфата нагревают при 110—120° до получения прозрачного раствора. После охлаждения прибавляют к смеси 50 мл этанола, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом. Перекристаллизовывают из этанола (табл.). ИК спектры, ν , см^{-1} : 3200—3340 (NH_2) 1650—1660 (NH_2 деф.), 2220 (CN), 1590—1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар.}}$). Спектр ПМР (D_2O), δ , м. д.: 4,7 т (2H, CH_2O); 3,75 с (3H, SCH_3); 3,08 т (2H, CH_2); 2,9 с (3H, SCH_3); 1,35 с (6H, 2CH_3).

Получение 3-амино-1-N-фенилпирано(тиопирано), (пиридо) 3,4-с/тиопиранов (XVI—XVIII). Смесь 0,01 моля соли XIII—XV, 4,65 г (0,05 моля) анилина и 0,5 мл триэтиламина в 15 мл абс. этанола нагревают на водяной бане при 70° в течение 1,5 ч. После охлаждения к смеси прибавляют 50 мл воды и подкисляют уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из нитрометана (табл.). ИК спектры, ν , см^{-1} : 3220—3340 (NH_2), 2220 (CN), 1640—1650 ($\text{C}=\text{N}$), 1620—1630 (NH_2 деф.), 1580—1590 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар.}}$). ПМР спектр соединения XVI (CDCl_3), δ , м. д.: 7,2—7,65 м (5H, C_6H_5); 5,2 с (2H, NH_2); 4,6 т (2H, CH_2O); 2,6 т (2H, CH_2); 1,4 с (6H, 2CH_3).

Получение 3-амино-2-фенилпирано(тиопирано)/3,4-с/пиридин- и 2,7-нафтиридин-1-тионов (XIX—XXI). К раствору этилата натрия, получен-

ного из 0,01 моля натрия и 30 мл абс. этанола, прибавляют 0,01 моля имина XVI—XVIII. Смесь нагревают при 50° в течение 10 мин. После охлаждения к смеси прибавляют 50 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола. Выходы: XIX—70,7%, XX—76,4%, XXI—49,1%. Физико-химические данные идентичны полученным по методу, приведенному в работах [1, 2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Нораян А. С., Вартанян С. А. — ХГС, 1987, № 7, с. 989.
2. Пароникян Е. Г., Нораян А. С., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 9, с. 587.
3. Пароникян Е. Г., Сиракинян С. Н., Линдсман С. В., Александян М. С., Карапетян А. А., Нораян А. С., Стручков Ю. Т. — ХГС, 1989, № 8, с. 1137.
4. Пароникян Е. Г., Сиракинян С. Н., Нораян А. С., Мелконян Дж. А. — Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 4, с. 250.
5. Мирзоян Г. В. — Синтез и превращения новых биологически активных производных тиено (2,3-в) пиридинов, конденсированных с шестичленными гетероциклами. Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук. Ереван, ЕГУ, 1989. 17 с.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 136—138 (1995 г.)

УДК 547.822.3

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ ГИДРОКСИ- И АМИНОНИТРИЛОВ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА

В. О. МАРТИРОСЯН, Р. С. ВАРТАНЯН, Ш. П. МАМБРЕЯН и А. П. ЕНГОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 6 IV 1993

Гидрокси- и аминонитрилы пиперидинового ряда являются исходными соединениями для синтеза ряда анальгетиков, обладающих мощным обезболивающим действием [1].

Цель настоящей работы—синтез и изучение стереохимии 1-(2-фенилэтил)-2,5-диметил-4-циано-4-гидрокси(амино, ариламино)-пиперидинов. Синтез этих соединений осуществлен исходя из 1-(2-фенилэтил)-2,5-диметилпиперидин-4-она.