

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 55, №4, 2002 Химический журнал Армении

*Посвящается памяти С.А.Вартаняна*

УДК 547.834.2

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АЛКОКСИКАРБОНИЛПИРАНО  
(ТИОПИРАНО((4,3-d(ТИЕНО[2,3-b]ПИРИДИНОВ, -ТИЕНО[2,3-c]-2,7-  
НАФТИРИДИНОВ И -ТИЕНО[2,3-b]ИЗОХИНОЛИНОВ**

**Е. Г. ПАРОНИКЯН и А. С. НОРАВЯН**

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

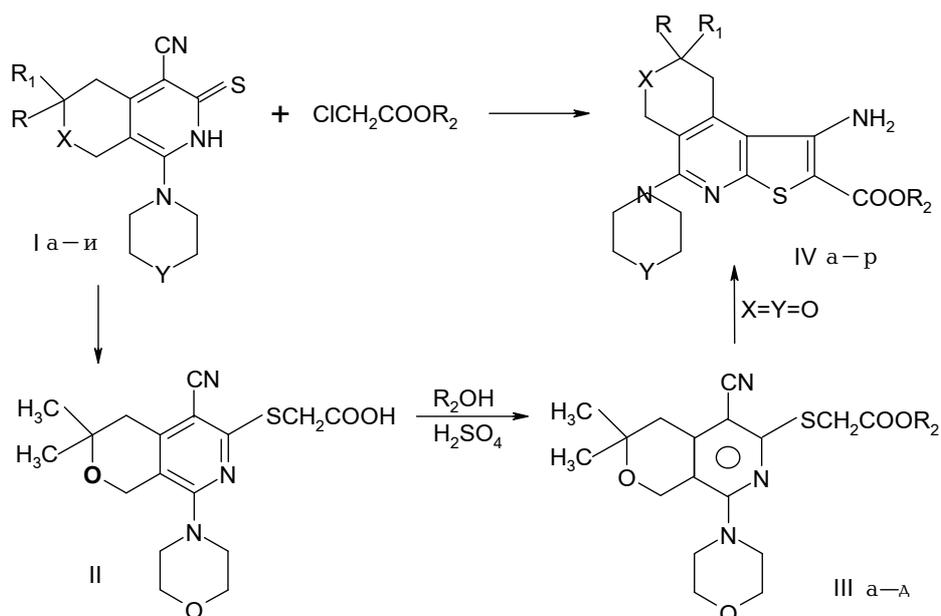
Поступило 19 III 2002

Разработаны методы получения производных 1-амино-2-алкоксикарбонил-8,9-дигидро-6Н-пирано (тиопирано) [4,3-d]тиено[2,3-b]пиридинов, -тиено[2,3-c]2,7-нафтиридинов и -тиено[2,3-b]изохинолинов на основе производных пирано (тиопирано) [3,4-c]пиридин-, 2,7-нафтиридин- и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2Н)-тионов.

Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

Производные тиено[2,3-b]пиридинов представляют интерес для синтеза сложных конденсированных гетероциклов [1,2] и в качестве биологически активных соединений [3,4]. В связи с этим в настоящей работе синтезированы конденсированные гетероциклы, содержащие тиено[2,3-b]пиридиновый фрагмент. В качестве исходных соединений использованы полученные нами ранее конденсированные пиридинтионы Ia-и [5], которые взаимодействием с метиловым (этиловым) эфиром хлоруксусной кислоты превращены в конденсированные тиофены IVa-л.

1-Амино-2-алкоксикарбонилпирано[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридины IVм-р синтезированы этерификацией 3-карбоксиметилтиопроизводного II [6] с последующей циклизацией полученных 3-алкоксикарбонил-метилтиопроизводных IIIa-д под действием алкоголятов натрия.



Ia:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; б:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$ ; в:  $\text{X}=\text{O}$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; г:  $\text{X}=\text{S}$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; д:  $\text{X}=\text{CH}_2$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ; е:  $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ; ж:  $\text{X}=\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ;  
 з:  $\text{X}=\text{N}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ; и:  $\text{X}=\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ;  
 IIIa:  $\text{R}_2=\text{C}_3\text{H}_7$ ; б:  $\text{R}_2=i\text{-C}_3\text{H}_7$ ; в:  $\text{R}_2=\text{C}_4\text{H}_9$ ; г:  $\text{R}_2=i\text{-C}_4\text{H}_9$ ; д:  $\text{R}_2=\text{C}_5\text{H}_{11}$ ;  
 IVa:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; б:  $\text{X}=\text{O}$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$ ;  
 в:  $\text{X}=\text{O}$ ,  $\text{Y}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_2=\text{C}_2\text{H}_5$ ; г:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}_2\text{H}_5$ ; д:  $\text{X}=\text{S}$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; е:  $\text{X}=\text{CH}_2$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ;  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; ж:  $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; з:  $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{C}_2\text{H}_5$ ; и:  $\text{X}=\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{C}_2\text{H}_5$ ;  
 к:  $\text{X}=\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; л:  $\text{X}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{C}_2\text{H}_5$ ; м:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2=\text{C}_3\text{H}_7$ ; н:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_2=i\text{-C}_3\text{H}_7$ ; о:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2=\text{C}_4\text{H}_9$ ;  
 п:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2=i\text{-C}_4\text{H}_9$ ; р:  $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2=\text{C}_5\text{H}_{11}$ .

## Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ЯМР<sup>1</sup>H – на спектрометре «Mercury 300» с рабочей частотой 300 МГц в ДМСO-d<sub>6</sub>. ТСХ проведена на пластинках «Silifol UV-254» в системах хлороформ-эфир, 1:1 (III а-д); хлороформ-этанол, 1:1 (IV а-е) и пиридин-этилацетат, 1:2 (IV ж-р), проявитель пары йода.

**6,6-Диметил-3-пропоксикарбонилметилтио-1-морфолино-4-циан-3,4-дигидро-8Н-пирано[3,4-с]пиридин (III а).** Смесь 1,8 г (0,005 моля) соединения II, 0,5 мл серной кислоты и 60 мл пропанола кипятят с обратным холодильником 4

ч. Отгоняют 40 мл пропанола, после охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из этанола (табл.). Аналогично получают соединения III б-д (табл.). ИК спектры,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1580-1590 (C=C аром.), 1710-1730 (CO), 2220-2230 (CN). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д., III а: 4,48 с (2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 4,07 г (2H,  $\text{OCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $J=7,6$  Гц), 3,95 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,77 т (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J=4,7$  Гц), 3,23 т (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J=4,7$  Гц), 2,75 с (2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 1,67 т, к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7,6$  Гц), 1,34 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 0,96 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7,3$  Гц); III г: 4,46 с (2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 3,98 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,83 д (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J=7,4$  Гц), 3,72 т (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J=4,6$  Гц), 3,25 т (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J=4,6$  Гц), 2,72 с (2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 1,92 м (1H,  $\text{CH}$ ,  $J=7,6$  Гц), 1,33 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 0,91 д [6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J=7,6$  Гц].

Таблица

Характеристика соединений IIIа-IVр

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub>	Брутто-формула	Найдено / Вычислено, %	
					N	S
IIIа	81,2	109 – 111	0,61	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	10,33/10,36	7,77/7,90
IIIб	74,1	135 – 137	0,74	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	10,41/10,36	7,81/7,90
IIIв	76,0	110 – 112	0,63	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,93/10,01	7,72/7,64
IIIг	75,9	128 – 129	0,70	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,98/10,01	7,58/7,64
IIIд	83,4	83 – 85	0,73	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,63/9,69	7,36/7,39
IVа	86,4	313 – 315	0,64	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	11,06/11,13	8,37/8,49
IVб	85,3	245 – 247	0,59	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	11,17/11,19	8,49/8,53
IVв	82,1	234 – 235	0,63	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	10,75/10,78	8,19/8,23
IVг	74,2	258 – 259	0,74	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	10,22/10,36	7,81/7,90
IVд	85,1	268 – 269	0,62	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	10,62/10,67	16,17/16,29
IVе	79,2	228 – 230	0,61	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	12,05/12,09	9,16/9,22
IVж	76,4	183 – 185	0,60	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	12,21/12,16	9,31/9,28
IVз	78,1	152 – 153	0,67	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	11,62/11,68	8,88/8,91
IVи	69,4	214 – 216	0,71	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	14,80/14,88	8,44/8,51
IVк	68,7	252 – 254	0,74	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	14,26/14,34	8,06/8,21
IVл	73,1	208 – 209	0,58	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	12,25/12,38	6,99/7,08
IVм	80,1	261 – 262	0,61	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	10,28/10,36	7,88/7,90
IVн	76,5	257 – 258	0,73	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	10,31/10,36	7,85/7,90
IVо	84,8	219 – 220	0,64	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,90/10,01	7,53/7,64
IVп	77,7	230 – 232	0,65	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,93/10,01	7,61/7,64
IVр	85,5	207 – 209	0,59	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,58/9,69	7,26/7,39

**1-Амино-8,8-диметил-2-метоксикарбонил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридин (IVa).** К раствору метилата натрия, приготовленному из 0,46 г (0,02 моля) натрия и 50 мл метанола, прибавляют 3,1 г (0,01 моля) пиридинтиона I а. Затем при перемешивании по каплям добавляют 1,1 г (0,01 моля) метилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь перемешивают при 60°C 2 ч, охлаждают и разбавляют 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из диоксана (табл.). Аналогично получают соединения IV б-л (табл.). УК спектры соединений IV а-р, в, см<sup>-1</sup>: 1590-1600 (C=C<sub>ар.</sub>), 1660-1680 (CO), 3215-3430 (NH<sub>2</sub>). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., IV а: 6,71 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4,63 с (2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3,80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, J=4,6 Гц), 3,20 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, J=4,6 Гц), 3,08 с (2H, 9-CH<sub>2</sub>), 1,23 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); IVв: 6,60 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4,58 с (2H, 6-CH<sub>2</sub>), 4,25 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7,5 Гц), 3,18 с (2H, 9-CH<sub>2</sub>), 3,07 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, J=4,6 Гц), 1,58-1,80 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 1,36 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7,5 Гц), 1,28 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); IV д: 6,78 с (2H, NH<sub>2</sub>), 3,72-3,89 м (9H, 3CH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>), 3,27 с (2H, 9-CH<sub>2</sub>), 3,19 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, J=4,7 Гц), 1,41 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); IV л: 7,19-7,41 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,54 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4,38 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7,6 Гц), 3,57-3,71 м (6H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2CH<sub>2</sub>), 3,44 с (2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3,33 т (2H, 8-CH<sub>2</sub>, J=5,7 Гц), 3,16 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, J=4,6 Гц), 2,75 т (2H, 9-CH<sub>2</sub>, J=5,7 Гц), 1,42 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7,6 Гц).

**1-Амино-8,8-диметил-2-пропоксикарбонил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридин (IVм).** К раствору пропилата натрия, приготовленному из 0,23 г (0,01 моля) натрия и 50 мл пропанола, прибавляют 4,1 г (0,01 моля) соединения III а. Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч, охлаждают, прибавляют 100 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из диоксана (табл.). Аналогично получают соединения IV н-р (табл.). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, в, м. д., IV н: 6,61 с (2H, NH<sub>2</sub>), 5,12 м (1H, CH, J=7,5 Гц), 4,62 с (2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3,78 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, J=4,6 Гц), 3,13-3,25 м (6H, 9-CH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>), 1,39 д [6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J=7,5 Гц], 1,31 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); IVо: 6,60 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4,61 с (2H, 6-CH<sub>2</sub>), 4,22 т (2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, J=7,5 Гц), 3,76 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, J=4,5 Гц), 3,12-3,21 м (6H, 9-CH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>), 1,88 т, т (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, J=7,5 Гц), 1,47 т, к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,0 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7,5 Гц).

**2-ԱԼՎՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼ-ՊԻՐԱՆՈ (ԹԻՈՊԻՐԱՆՈ) [4,3-d]ԹԻԵՆՈ [2,3-b]ՊԻՐԻՊԻՆՆԵՐԻ, -ԹԻԵՆՈ[2,3-c]-2,7-ՆԱՖԹԻՐԻՊԻՆՆԵՐԻ ԵՎ -ԹԻԵՆՈ [2,3-b]ԻԶՈԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ**

**Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՑԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ**

Պիրանո (թիոպիրանո) [3,4-c]պիրիդին-, 2,7-նաֆթիրիդին- և 5,6,7,8-ստերահիդրոպիրիդինոլին -3(2H)-թիոնների ածանցյալների հիման վրա մշակված են 1-ամինո-2-ալկոքսիկարբոնիլ-պիրանո (թիոպիրանո) [4,3-d]թիենո[2,3-b]պիրիդինների, -թիենո [2,3-c]-2,7-նավթիրիդինների և -թիենո[2,3-b]իզոխինոլինների ածանցյալների ստացման մեթոդներ:

**SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF 2-ALCOXYCARBONYL – PYRANO  
(THIOPYRANO)[4,3-d]THIENO[2,3-b] PYRIDINES, THIENO[2,3-c]-2,7-  
NAPHTHYRIDINES AND THIENO[2,3-b]ISOKHYNOLINES**

**E. G. PARONIKYAN and A. S. NORAVYAN**

The methods of synthesis of new derivatives of 1-amino-2-alcoxy-carbonyl-pyrano (thiopyrano) [4,3-d]thieno [2,3-b] pyridines, -thieno [2,3c]-2,7-naphtyridines and -thieno[2,3-b]isohynolines have been elaborated on the basis of derivatives of pyrano (thiopyrano) [3,4-c]pyridines, 2,7-naphthyridine and 5,6,7,8-tetrahydroisokhynoline-3(2H)-thiones.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] *Barker J.M.* // Adv. in Heterocyclic Chemistry, 1977, v. 21, p.65.
- [2] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Вартамян С.А.* // Хим.-фарм. ж., 1987, т. 21, №5, с. 536.
- [3] Пат. Бельгии 858479 // С. А., 1978, v. 88, 190799 e.
- [4] Пат. Японии 60239488 // С. А., 1986, v. 104, 148853 S.
- [5] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Авакимян Д.А., Тер-Захарян Ю. З.* // Хим.-фарм. ж., 1993, т. 27, №11, с. 29.
- [6] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Арзанунц Э.М., Сукиасян Р.С., Саркисян И.С., Назарян И.М., Джагацпаян И.А.* // Хим.-фарм. ж., 1997, т. 31, №10, с. 34.