

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО(ТИОПИРАНО)-
[4',3': 4,5]ПИРИДО[2,3-б]ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИНОВ И
ПИРИМИДО[5',4': 2,3]ТИЕНО[2,3-c]ИЗОХИНОЛИНОВ**

Ш. Ф. АКОПЯН

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

Поступило 12 IV 2006

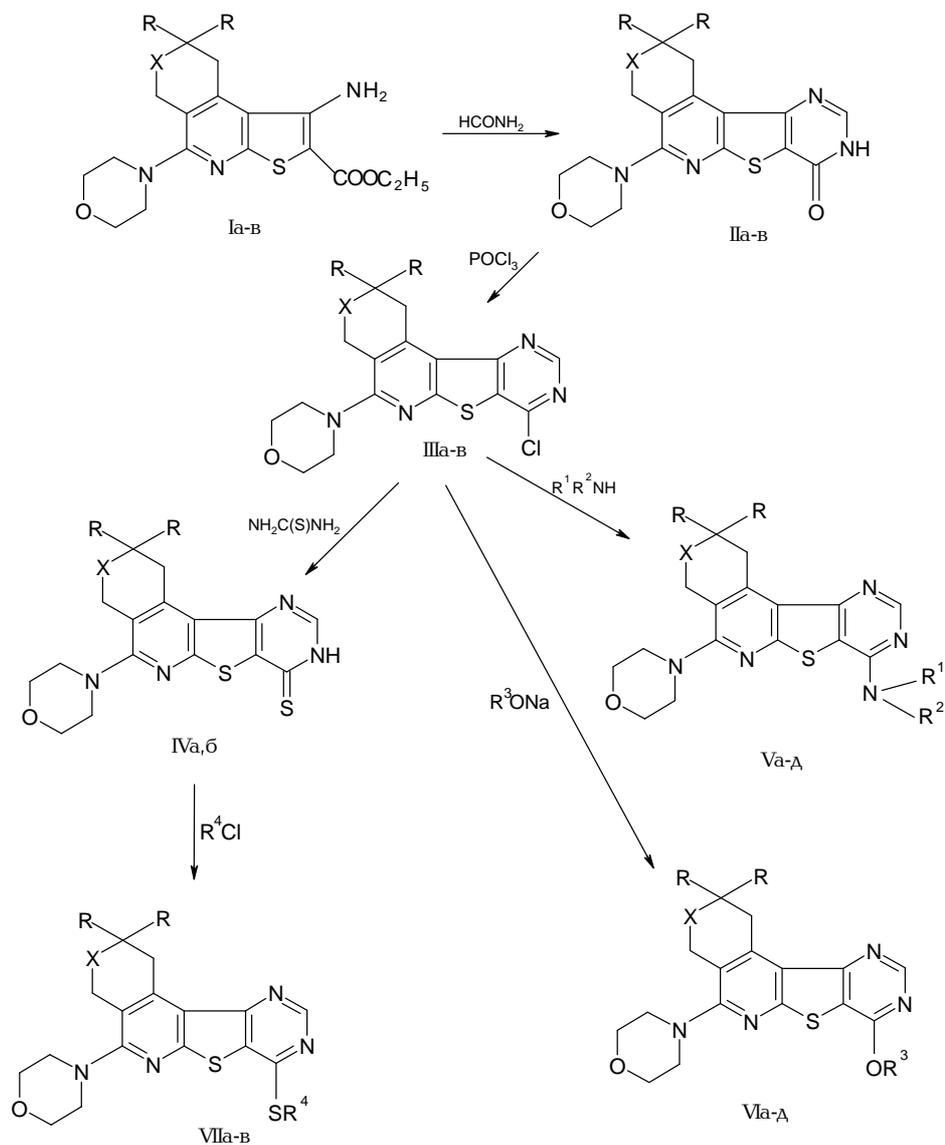
На основе 1-амино-2-этоксикарбонилпирано(тиопирано)[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридинов и соответствующего тиено[2,3-b]изохинолина разработаны методы синтеза новых конденсированных производных тиено[3,2-d]пиримидинов. Выявлены тиоалкильные, оксиалкильные и аминопроизводные.

Табл. 1, библиограф. ссылок 5.

В ряду пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов выявлены новые соединения, которые представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1-3]. Пирано(тиопирано)[4,(3:(4,5)пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидины и пиримидо[5,(4:(2,3)тиено[2,3-c]изохинолины в литературе не описаны.

Целью данной работы является разработка методов синтеза конденсированных производных тиено[3,2-d]пиримидинов. В качестве исходных соединений для получения тетрациклических систем были использованы 1-амино-2-этоксикарбонилпирано(тиопирано)[4,3-d]тиено [2,3-b]пиридины (Ia,б) [4] и тиено[2,3-b]изохинолин (Iв) [5].

Конденсация соединений Ia-в с формамидом привела к тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онам IIa-в. С целью получения 4-хлортиено[3,2-d]пиримидинов IIIa-в соединения IIa-в поставлены во взаимодействие с хлорокисью фосфора. Далее взаимодействием соединений IIIa,б с тиомочевинной были получены тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-тионы IVa,б, а под действием аминов – 4-аминопроизводные Va-д. Алкилирование 4-тиопроизводных IVa,б алкилгалогенидами приводит к тиоалкильным производным VIIa-в. Обработкой 4-хлортиено-[3,2-d]пиримидинов IIIa-в алкоголями натрия синтезированы оксиалкильные производные VIa-д.



I - III a : X=O, R=CH₃, I - III б : X=CH₂, R=H, I - III в : X=S, R=CH₃.

IV a : X=O, R=CH₃, IV б : X=CH₂, R=H. V a : X=O, R=CH₃, R¹=H, R²=CH₂-,

V б : X=O, R=CH₃, R¹=H, R²=изо-C₄H₉, V в : X=CH₂, R=H, R¹=H, R²=C₄H₉,

V г : X=S, R=CH₃, R¹=H, R²=CH₂CH₂OH, V д : X=S, R=CH₃, R¹=H, R²=CH₂CH₂CH₂OH.

VI a : X=O, R=CH₃, R³=CH₃, VI б : X=O, R=CH₃, R³=CH₂CH₃, VI в : X=O, R=CH₃, R³=CH₂CH₂CH₃,

VI г : X=CH₂, R=H, R³=CH₃, VI д : X=CH₂, R=H, R³=CH₂CH₃,

VII a : X=O, R=CH₃, R⁴=CH₂CONHCH₂-, VII б : X=CH₂, R=H, R⁴=CH₂CONH-C₆H₄CH₃-o,

VII в : X=CH₂, R=H, R⁴=CH₂CONC₆H₅-

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе "Mercury 300" в ДМСО – d_6 , масс-спектры – на приборе "MX-1320" с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведено на пластинках "Silufol UV-254" в системах: ДМФА-эфир, 2:5 (IIa-в); этанол-хлороформ, 2:1 (IIIa-в); хлороформ-пиридин, 3:1 (IVa,б); пиридин-этанол, 1:2 (Va-д); этанол-хлороформ, 2:3 (VIa-д); этилацетат-пиридин-эфир, 10:1:5 (VIIa-в), проявитель – пары йода.

10,10-Диметил-10,11-дигидро-7-морфолино-8Н-пирано[4,3(:4,5)пиридо[2,3-б]тиено[3,2-д]пиримидин-4(3Н)-он (IIa). Смесь 3,9 г (0,01 моля) соединения IIa и 30 мл формамида кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА. Аналогично получают соединения II б,в(табл.). ИК спектры, ν , см^{-1} : 3170(NH), 1650(CO), 1580(C=Car). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., IIa: 12,58с(1H,NH); 8,05с(1H,CH); 4,72с(2H,ОСН₂); 3,79м[4H, O(CH₂)₂]; 3,42с(2H, СН₂); 3,22м[4H, N(CH₂)₂]; 1,38с(6H, 2СН₃); II в: 12,62 с (7H,NH); 8,09с (8H,CH); 3,82м[4H, O(CH₂)₂]; 3,80 с (2H, СН₂); 3,75 с(1H, СН₂); 3,24м [3H, N(CH₂)₂]; 1,38 с(6H, 2СН₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$) IIa: 372(M^+) (100), 357(13), 315(15), 341(30), 329(22), 315(23), 302(78).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-7-морфолино-4-хлор-8Н-пирано[4,3(:4,5)пиридо[2,3-б]тиено[3,2-д]пиримидин (IIIa). Смесь 3,7 г (0,01 моля) соединения IIa, 40 мл хлорокси фосфора и 0,5 мл пиридина кипятят с обратным холодильником 2 ч. Отгоняют избыток хлорокси фосфора, к остатку прибавляют 100 мл ледяной воды и нейтрализуют аммиачной водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (4:1). Аналогично получают соединения IIIб,в (табл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., IIIб: 8,91с (1H,CH); 3,81м [4H,O(CH₂)₂]; 3,57 т (2H, $J= 6,5$ Гц, 11-СН₂); 3,33м[4H,N(CH₂)₂]; 2,72т (2H, $J= 6,5$ Гц, 8-СН₂); 1,98м(2H, 9-СН₂); 1,79м (2H, 10-СН₂); IIIв: 8,97 с(7H,CH); 3,83м [4H, O(CH₂)₂]; 3,81с(2H, 2-СН₂); 3,37м [4H,N(CH₂)₂]; 3,35с (2H, 1-СН₂); 1,44 м(6H, 2СН₃); Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$) IIIa: 390(M^+)(100), 375(10), 359(28), 336(26), 332(15), 320(50).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-7-морфолино-8Н- пирано[4',3':4,5] пиридо[2,3-б]тиено[3,2-д]пиримидин-4(3Н)-тион(IVa). Смесь 2 г (0,005 моля) соединения IIIa, 1,5 г (0,025 моля) тиомочевины и 30 мл изопропанола кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом и сушат. Получают 2 г изотиуруниевой соли, разлагают кипячением с раствором 0,56 г (0,01 моля) гидроксида калия в 20 мл воды с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения смесь подкисляют 10% раствором соляной кислоты, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМФА. Аналогично получают соединение IVб. ИК спектры, ν , см^{-1} : 3310(NH); 1580(C=Car); 1180(C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.:

14,03с(1Н, NH); 8,27с(1Н, CH); 4,68с(2Н, OCH₂); 3,80м[4Н, O(CH₂)₂]; 3,43с(2Н, CH₂); 3,28м[4Н, N(CH₂)₂]; 1,37с(6Н, 2СН₃).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-4-гидразино-7-морфолино-8Н-пирано-[4',3':4,5]пиридо[2,3-в]тиено[3,2-д]пиримидин (Va). К смеси 3,9 г (0,01 моля) соединения IIIа и 40 мл абсолютного этанола прибавляют 2 г (0,04 моля) гидразингидрата. Смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (2:1). Аналогично получают соединения Vб-д. (табл.). ИК спектр Va, ν, см⁻¹: 3150-3300(NH, NH₂); 1600(C=Cар). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Va: 8,44 с (1Н, 8-СН); 8,38уш.с(1Н, NH); 4,69 с(2Н, 2-СН₂); 3,81м[4Н, O(CH₂)₂]; 3,79 с(2Н, 3-СН₂); 3,77м[4Н, J= 5,1Гц, СН₂OСН₂]; 3,20м(4Н, J= 5,1Гц, 2СН₂); 3,51с(2Н,1-СН₂); 3,21м[4Н, N(CH₂)₂]; 1,36с(6Н,2СН₃); Vб: 8,42с(1Н, 9-СН); 7,41уш.т.(1Н, J= 4,9 Гц, NH); 4,69с(2Н, OСН₂); 3,80м[4Н, O(CH₂)₂]; 3,79 с(Н, СН₂СН); 3,77с(2Н, СН₂СН); 3,51с(2Н, СН₂); 3,21м [4Н, N(CH₂)₂]; 1,36-0,96м(12Н, 4СН₃); Vв: 8,72с(1Н, СН); 4,70уш.т.(1Н,J= 5,9Гц, NH);3,89м[4Н, J= 5,1 Гц, O(CH₂)₂]; 3,69т(2Н, J= 7,7 Гц, NHСН₂); 3,64т(2Н, J= 4,3 Гц, 5- СН₂); 3,31м[4Н, J= 4,3 Гц, N(CH₂)₂]; 2,74т(2Н, J= 6,0 Гц, 4-СН₂); 1,97м(2Н, J= 6,0 Гц, 6-СН₂); 1,81м(2Н, J= 6,0 Гц, 7-СН₂);1,75м(2Н, J= 7,7 Гц, 9-СН₂);1,47м(2Н, J= 7,7 Гц, 10-СН₂); 0,99т(3Н, J= 7,7 Гц, СН₃); V г: 8,46с(1Н,5-СН);7,24уш.т.(1Н, J= 4,9 Гц,NH);4,45м(1Н, 2СН₂ОН); 3,86м[4Н, O(CH₂)₂]; 3,83с(2Н,1-СН₂); 3,81с(2Н, 2-СН₂);3,56-3,54м(4Н, J= 6,0 Гц,2СН₂ОН); 3,25м[4Н,N(CH₂)₂]; 1,39 м(6Н, 2СН₃); Vд: 8,46с(1Н, 5-СН);7,24уш.т.(1Н, J= 4,9 Гц, NH);4,45м(1Н, 3СН₂ОН); 3,86м[4Н, O(CH₂)₂]; 3,83с(2Н, 1-СН₂); 3,81с(2Н, 2-СН₂);3,56-3,54м(4Н, J= 6,7 Гц, СН₂СН₂СН₂ОН); 3,25м[4Н,N(CH₂)₂]; 1,81м(2Н, 3СН₂ОН); 1,39м(6Н, 2СН₃).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-7-морфолино-4-оксиметил-8Н-пирано[4',3':4,5] пиридо[2,3-в]тиено[3,2-д]пиримидин (VIa). К метанольному раствору метилата натрия, полученного из 0,23 г (0,01 моля) натрия и 80 мл абс. метанола, прибавляют 3,86 г (0,01 моля) соединения IIIа. Смесь кипятят с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (1:1). Аналогично получают соединения VI б-д (табл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., VIa: 8,72с(1Н,СН); 4,71с(2Н,3- СН₂); 4,18с(3Н,ОСН₃); 3,79м[4Н, O(CH₂)₂] 3,42с(2Н, 2-СН₂); 3,22м[4Н, N(CH₂)₂]; 1,38с(6Н, 2СН₃); VIб: 8,72с(1Н,СН); 4,71-4,58м(4Н,1-СН₂, OСН₂СН₃); 3,79м[4Н, O(CH₂)₂] 3,42с(2Н, 2-СН₂); 3,22м[4Н, N(CH₂)₂]; 1,53м(3Н, СН₃);1,38с(6Н, 2СН₃); VIв: 8,68с(1Н,СН); 4,71-4,58м(4Н,2-СН₂,

Таблица

Выходы, т.пл. и данные элементного анализа соединений II, III, VII а-в, IV а,б, V, VI а-д

Соединение	Выход, %	Тпл., °С	R _f	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				С	Н	Н	С		С	Н	Н	С
II а	92,8	371-372	0,64	58,12	5,42	15,09	8,65	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	58,06	5,38	15,05	8,60
II б	87,5	354-356	0,67	61,54	5,87	15,28	8,51	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	61,62	5,94	15,13	8,64
IIв	76,4	>360	0,62	55,79	5,31	14,52	16,60	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂	55,67	5,15	14,43	16,49
III а	85,7	252-255	0,63	55,42	4,73	14,47	8,24	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	55,31	4,86	14,34	8,19
IIIб	91,2	219-220	0,67	58,73	5,39	14,52	8,30	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ OS	58,68	5,40	14,41	8,24
IIIв	74,6	206-207	0,59	53,22	4,70	13,64	15,75	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ OS ₂	53,14	4,67	13,78	15,74
IVа	98,4	306-307	0,59	55,78	5,24	14,57	16,51	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂	55,67	5,15	14,43	16,49
IVб	74,6	290-292	0,64	59,16	5,78	14,65	16,66	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS ₂	59,06	5,69	14,50	16,58
Vа	88,2	217-219	0,64	60,74	6,42	15,27	7,11	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₃ S	60,66	6,37	15,38	7,03
Vб	71,3	185-187	0,62	61,85	6,64	16,45	7,51	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	61,82	6,79	16,39	7,49
Vв	79,4	205-207	0,57	63,49	6,79	17,77	8,10	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ OS	63,47	6,80	17,63	8,06
Vг	95,2	244-247	0,61	55,74	5,84	16,35	14,87	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂ S ₂	55,68	5,80	16,24	14,84
Vд	82,3	247-249	0,60	56,79	6,11	15,79	14,46	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂	56,62	6,06	15,73	14,38
VI а	81,4	214-215	0,65	59,13	5,71	14,56	8,33	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	59,06	5,69	14,51	8,29
VI б	77,4	213-215	0,63	60,08	6,12	14,16	8,06	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	60,00	6,00	14,00	8,00
VI в	71,5	180-182	0,62	61,08	6,12	13,57	7,84	C ₂₁ H ₂₅ N ₄ O ₃ S	61,02	6,05	13,55	7,74
VI г	80,5	185-186	0,64	60,75	5,68	15,76	8,79	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	60,67	5,61	15,73	8,98
VI д	82,6	184-185	0,56	61,64	5,84	15,24	8,71	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	61,62	5,94	15,13	8,64
VII а	82,7	231-232	0,60	57,23	5,27	13,54	12,28	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₄ S ₂	57,14	5,14	13,33	12,19
VIIб	92,3	209-210	0,65	61,54	5,49	13,76	12,81	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂	61,78	5,34	13,86	12,67
VIIв	77,9	226-227	0,63	61,54	5,49	13,76	12,81	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂	61,78	5,34	13,86	12,67

8-CH₂); 3,79_м(4H, J= 4,0 Гц, O(CH₂)₂) 3,50_с(2H, 3-CH₂); 3,24_м(4H, J= 4,7 Гц, N(CH₂)₂); 3,23_т(2H, J= 4,0 Гц, 9-CH₂); 1,38_с(6H, 2CH₃); 1,12_м(3H, 10-CH₃); VIг: 8,91_с(1H, CH); 4,21_т(2H, J= 6,5 Гц, 3-CH₂); 3,81_м[4H, O(CH₂)₂]; 3,61_с(3H, CH₃); 3,57_т(2H, J= 6,5 Гц, 4-CH₂); 3,33_м[4H, N(CH₂)₂]; 2,72_т(2H, J= 6,5 Гц, 5-CH₂); 1,98_м(2H, 6-CH₂); VIд: 8,86_с(1H, CH); 4,75-4,58_м(4H, 3-CH₂, 8-CH₂); 3,81_м[4H, O(CH₂)₂]; 3,57_т(2H, J=6,5 Гц, 4-CH₂); 3,33_м[4H, N(CH₂)₂]; 2,72_т(2H, J= 6,5 Гц, 5-CH₂); 1,98_м(2H, 6-CH₂); 1,54_м(3H, CH₃).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-7-морфолино-4-пропилтио-8Н-пирано [4',3':4,5]пиридо[2,3-б]тиено[3,2-д]пиримидин (VIIа). К раствору 0,28 г (0,005 моля) гидроксида калия в 30мл 80% этанола прибавляют 1,9 г (0,005 моля) соединения IVа. Затем к полученному раствору прибавляют при перемешивании 0,65 г (0,0053 моля) пропилбромид. Смесь перемешивают при температуре 20-22°С 8 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (1:2). Аналогично получают соединения VII б, в (табл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. VII а: 8,91_с(1H, NH); 8,42_с(1H, CH); 6,31_с(2H, 10-CH₂); 4,32_м(2H, SCH₂); 4,18_с(2H, 2-CH₂); 3,79_м[4H, O(CH₂)₂]; 3,50 _с(2H, 1-CH₂); 3,26_м[4H, N(CH₂)₂]; 2,89_с(3H, 3CH); 1,37_с(6H, 2CH₃); VIIб: 9,39_с(1H, NH); 8,97 _с(1H, CH); 7,56-7,00_м(4H, Ph); 4,31_с(2H, SCH₂); 3,79_м[4H, O(CH₂)₂]; 3,62_т(2H, J= 6,4 Гц, 4-CH₂); 3,31 _м[4H, N(CH₂)₂]; 2,73 _т(2H, J= 4,3 Гц, 3-CH₂); 2,24_с(3H, 14-CH₃); 1,95 _м(2H, J= 5,5 Гц, 5-CH₂); 1,81 _м(2H, 6-CH₂); VII в: 8,97 _с(1H, CH); 7,45-7,35_м(5H, Ph); 4,31_с(2H, SCH₂); 3,79_м[4H, O(CH₂)₂]; 3,62_т(2H, J= 6,4 Гц, 4-CH₂); 3,31_м[4H, N(CH₂)₂]; 3,27_с(3H, 9-CH₃); 2,73 _т(2H, J= 4,3 Гц, 3-CH₂); 2,24_с(3H, 14-CH₃); 1,95 _м(2H, J= 5,5 Гц, 5-CH₂); 1,81 _м(2H, 6-CH₂).

**ՊԻՐԱՆՈ(ԹԻՈՊԻՐԱՆՈ)[4',3':4,5]ՊԻՐԻՊԻՈ[2,3-б]ԹԻԵՆՈ-
[3,2-д]ՊԻՐԻՄԻՂԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՊԻՐԻՄԻՂԻՈ[5',4':2,3]ԹԻԵՆՈ[2,3-
с]ԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ**

Շ. Ֆ. ՀԱԿՈՒՅԱՆ

1-Ամինո-2-էթօքսիկարբոնիլպիրանո(թիոպիրանո)-[4,3-д]թիենո[2,3-б]պիրիդինների և համապատասխան թիենո[2,3-б]իզոքսիտիների հիման վրա մշակվել են թիենո[3,2-д]պիրիմիդինների կոնդենսացված ածանցյալների սինթեզի եղանակներ: Պիրիդո[2,3-б]թիենո[3,2-д]պիրիմիդինների շարքում հայտնաբերվել են նոր միացություններ, որոնք հետաքրքրություն են ներկայացնում որպես կենսաբանական ակտիվ միացություններ:

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PYRANO(THIOPYRANO)
[4',3':4,5]PYRIDO[2,3-b]THIENO[3,2-d]PYRIMIDINES AND
PYRIMIDO[5',4':2,3]THIENO[2,3-c]ISOQUINOLINES**

Sh. F. HAKOBYAN

On the basis of 1-amino-2-ethoxycarbonylpyrano(thiopyrano)[4,3-d]thieno[2,3-b]pyridins and corresponding thieno[2,3-b]isoquinoline the methods of synthesis of condensed thieno[3,2-d]pyrimidines are elaborated. In the row of pyrido[2,3-b]thieno[3,2-d]pyrimidines the new biologically active compounds are revealed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Bousquet E., Romero G., Guerrero F.* // Farmaco Ed. Sci, 1985, v.40, p.869.
- [2] Пат. DD 257830 (1988).США // Chem.Abstr., 1989, v.110, 95262 p.
- [3] Пат.РСТ 9924440 (1999).США // Chem. Abstr., 1999, v.131, 5266z.
- [4] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С.* // Хим.-фарм. ж., 1997, т.31, №10,с.34.
- [5] *Gewald K., Hentschel M., Illigen U.* // J. Prakt. Chem., 1974, v.316, №6, p.1030.