

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՇԱԴԵՍԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 62, №1-2, 2009 Химический журнал Армении

УДК 547.732:547.8

СИНТЕЗ 8-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 2,2,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ
ПИРАНО[4'',3':4',5']ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, Ш. Ф. АКОПЯН и А. С. НОРАВЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26

E-mail: shogikakopyan@rambler.ru

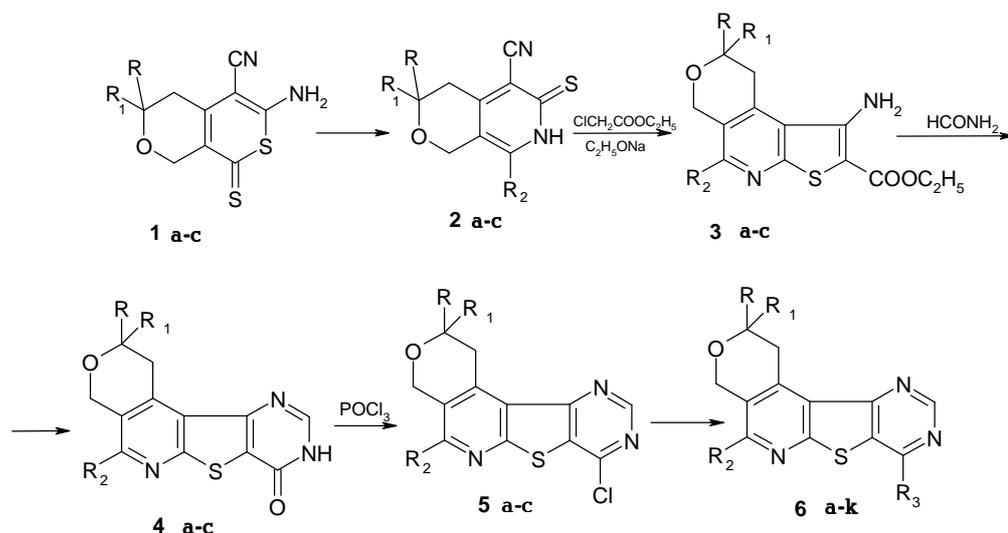
Поступило 16 VI 2008

Разработаны методы синтеза новых аминопроизводных конденсированных тиено[3,2-d] пиримидинов на основе производных пирано[3,4-с]тиопиран-8-тионов.

Библ. ссылок 7.

Тиенопиримидины являются структурными аналогами пуринов и их можно рассматривать как потенциальные биологически активные вещества. В продолжение исследований по созданию новых производных конденсированных тиено[3,2-d]пиримидинов [1-2] в настоящей работе осуществлен синтез их аминопроизводных. В качестве исходных соединений послужили производные пирано[3,4-с]тиопиран-8-тионов **1a-c** [3]. 6-Амино-3-изопропил-8-тиоксо-5-циан-4,8-дигидро-1Н,3Н-пирано[3,4-с]тиопиран (**1a**) получен из 2-изопропилтетрагидропиран-4-она [4].

Взаимодействие соединений **1** с морфолином (пирролидином) протекает по тиопирантионовому фрагменту с перегруппировкой, которая приводит к образованию конденсированных пиранопиридинов **2 a-c** [5]. Последние взаимодействием с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты превращены в соответствующие конденсированные тиофены **3 a-c** [6,7]. Конденсацией соединений **3** с формамидом получены тиено[3,2-d]пиримидин-8-оны **4a-c**, которые с целью получения 8-хлорпроизводных **5a-c** введены во взаимодействие с хлорокисью фосфора. Соединения **5** под действием аминов превращены в 8-амино-тиенопиримидины **6a-k**.



1a: R=H, R₁=i-C₃H₇; **1b:** R=CH₃, R₁=C₂H₅; **1c:** R=R₁=CH₃; **2-5a:** R=H, R₁=i-C₃H₇, R₂= морфолил; **2-5b:** R=CH₃, R₁=C₂H₅, R₂= морфолил; **2-5c:** R=R₁=CH₃, R₂= пирролидил; **6a:** R=H, R₁=i-C₃H₇, R₂= морфолил, R₃= NHNH₂; **6b:** R=H, R₁=i-C₃H₇, R₂= морфолил, R₃= NHCH₂CH₂OH; **6c:** R=H, R₁=i-C₃H₇, R₂= морфолил, R₃= NH(CH₂)₃OH; **6d:** R=CH₃, R₁=C₂H₅; R₂= морфолил, R₃= NHNH₂; **6e:** R=CH₃, R₁=C₂H₅; R₂= морфолил, R₃= NHCH₂C₆H₅; **6f:** R=CH₃, R₁=C₂H₅; R₂= морфолил, R₃= NH(CH₂)₂N(CH₃)₂; **6g:** R=R₁=CH₃; R₂= пирролидил, R₃= NHNH₂; **6h:** R=R₁=CH₃; R₂= пирролидил, R₃= NHCH₂CH₂OH; **6i:** R=R₁=CH₃; R₂= пирролидил, R₃= NH(CH₂)₃OH; **6j:** R=R₁=CH₃; R₂= пирролидил, R₃= NH(CH₂)₂N(CH₃)₂; **6k:** R=R₁=CH₃; R₂= пирролидил, R₃= NHCH₂C₆H₅.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе “Mercury 300” в ДМСО-d₆, масс-спектр – на приборе “MX-1320” с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах ДМФА–эфир, 2:5 (**2 а-с**); этанол–хлороформ, 1:1 (**3 а-с**); хлороформ–пиридин, 3:1 (**4а-с**); хлороформ–этанол, 1:2 (**5а-с**); этанол–хлороформ, 2:3 (**6а-к**); проявитель – пары йода.

6-Амино-3-изопропил-8-тиоксо-5-циан-4,8-дигидро-1H,3H-пирано[3,4-с]-тиопиран (1a). К смеси 26.6 г (0.1 моля) 2-изопропилтетрагидропиран-4-она, 12 мл сероуглерода и 12 мл этанола при перемешивании добавляют порциями 6.6 г (0.1 моля) динитрила малоновой кислоты, по каплям 5 мл триэтиламина. Смесь оставляют при комнатной температуре (20°C) на 48 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 74%, т.пл. 275-277 °С. R_f 0.54. Найдено, %: С 57.46; Н 5.48; N 11.41; S 25.51. C₁₂H₁₄N₂OS₂. Вычислено, %: С 57.60; Н 5.60; N 11.20; S 25.60. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3250 (NH₂); 2210 (CN); 1120 (C=S). Спектр ЯМР ¹H

(δ , м.д., Гц): 0.99 (д, 3 Н, CH_3 , $J = 6.7$); 1.02 (д, 3 Н, CH_3 , $J = 6.7$); 1.77 (окт, 1 Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.7$); 2.46 (м, 2Н, CH_2), 3.19 (м, 1 Н, OCH); 4.20, 4.84 (оба д, по 1 Н, OCH_2 , $J = 15.2$); 8.57 (с, 2 Н, NH_2).

Синтез соединений **1b,c** приведен в работе [3].

3-Изопропил-8-морфолил-6-тиоксо-5-циано-3,4,6,7-тетрагидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин (2a). Смесь 2.66 г (0.01 моля) соединения **1a**, 5 мл морфолина в 10 мл этанола нагревают на водяной бане 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола. Выход 78%, т.пл. 152–155°C. R_f 0.62. Найдено, %: С 60.34; Н 6.81; N 13.44; S 10.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 60.19; Н 6.58; N 13.17; S 10.03. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550 (NH); 2220 (CN); 1160 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.01 (д, 3 Н, CH_3 , $J = 6.7$); 1.03 (д, 3 Н, CH_3 , $J = 6.7$); 1.77 (окт, 1 Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.1$); 3.23 (м, 1 Н, OCH); 3.36 [м, 4 Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3.67 (м, 2 Н, CH_2); 3.69 [м, 4 Н, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$]; 3.74, 3.77 (оба д, по 1 Н, OCH_2 , $J = 15.1$); 4.62 (с, 1 Н, NH).

Соединение **2c** получают аналогично.

3,3-Диметил-8-тетрагидро-1Н-1-пирролил-6-тиоксо-5-циано-3,4,6,7-тетрагидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин (2c). Выход 87%, т.пл. 236–238°C. R_f 0.52. Найдено, %: С 62.56; Н 6.79; N 14.68; S 11.36. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 62.28; Н 6.57; N 14.53; S 11.07. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3630 (NH); 2215 (CN); 1140 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.13 (с, 6 Н, 2CH_3); 1.92 (м, 4Н, 2CH_2); 2.67 (м, 2 Н, CH_2); 3.71 [м, 4 Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 4.72 (с, 2Н, OCH_2); 10.67 (с, 1 Н, NH).

Синтез соединений **2b** приведен в работе [7].

Этил-1-амино-8-изопропил-5-морфолил-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (3a). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.46 г (0.02 моля) натрия и 50 мл этанола, прибавляют 3.19 г (0.01 моля) пиридинтиона **2a**. Затем при перемешивании по каплям добавляют 1.22 г (0.01 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь перемешивают при 60 °С 2 ч, охлаждают и разбавляют 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из диоксана. Выход 75%, т.пл. 251–254°C. R_f 0.58. Найдено, %: С 59.54; Н 6.82; N 10.53; S 7.76. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.26; Н 6.67; N 10.37; S 7.90. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3120 (NH_2); 1670 (C=O); 1580 (C=Car). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.04 (д, 3 Н, CH_3 , $J = 6.7$); 1.05 (д, 3 Н, CH_3 , $J = 6.7$); 1.38 (т, 3 Н, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 1.83 (м, 1Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.03–3.13 (м, 3 Н); 3.18–3.31 (м, 3 Н); 3.37 (м, 1 Н, OCH); 3.66–3.73 (м, 2 Н) и 3.76–3.83 (м, 2 Н, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.28 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 4.57 (дт, 1 Н, $J^1 = 14.5$, $J^2 = 1.8$) и 4.74 (д, 1 Н, OCH_2 , $J = 14.5$); 6.56 (уш, 2 Н, NH_2).

Соединение **3c** получают аналогично.

Этил-1-амино-8,8-диметил-5-тетрагидро-1Н-1-пирролил-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (3c). Выход 79%, т.пл. 248–250 °С. R_f 0.54. Найдено, %: С 60.68; Н 6.86; N 11.48; S 8.79. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 60.80; Н 6.67; N 11.20; S 8.53. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3140 (NH_2); 1650 (C=O); 1575 (C=Car). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.32 (с, 6Н, 2CH_3); 1.35 (м, 3Н, CH_2CH_3); 3.10 [м, 4 Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3.54 (м, 2 Н, CH_2); 4.22 [м, 4 Н, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$]; 4.26 (м, 2 Н, CH_2CH_3); 4.67 (с, 2 Н, OCH_2); 6.51 (с, 2 Н, NH_2).

Синтез соединений **3 b** приведен в работе [7].

2-Изопропил-5-морфолил-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо [3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он(4a). Смесь 4.05 г (0.01 моля) соединения **3a** и 30 мл формамида кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 82%, т.пл. 350-354 °С, R_f 0.51. Найдено, %: С 59.37; Н 5.56; N 14.62; S 8.56. C₁₉H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 59.07; Н 5.70; N 14.51; S 8.29. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3170 (NH); 1650 (C=O); 1580 (C=C_{ар}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 386 [M⁺] (100), 354 (32), 328 (26), 301 (40), 285 (14), 269 (12).

Соединения **4b,c** получают аналогично.

2-Этил-2-метил-5-морфолил-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо [3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (4b). Выход 84%, т.пл. >360°С. R_f 0.48. Найдено, %: С 59.24; Н 5.58; N 14.32; S 8.47. C₁₉H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 59.07; Н 5.70; N 14.51; S 8.29. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 0.97 (т, 3 Н, CH₂CH₃); 1.26 (с, 3 Н, CH₃); 1.59 (окт, 2 Н, CH₂CH₃, J = 6.7); 3.21 [м, 4 Н, N(CH₂)₂]; 3.40 (с, 2 Н, CH₂); 3.77 [м, 4 Н, O(CH₂)₂]; 4.64 (с, 2 Н, OCH₂); 8.05 (с, 1 Н, NH); 12.62 (с, 1 Н, CH).

2,2-Диметил-5-тетрагидро-1H-1-пирролил--1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (4c). Выход 79%, т.пл. >360 °С, R_f 0.46. Найдено, %: С 60.46; Н 5.89; N 15.58; S 8.87. C₁₈H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 60.67; Н 5.62; N 15.73; S 8.99. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3210 (NH); 1650 (C=O); 1580 (C=C_{ар}). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.33 (с, 6 Н, 2CH₃); 1.96 (м, 4 Н, 2CH₂); 3.36 (с, 2 Н, CH₂); 3.60 [м, 4Н, N(CH₂)₂]; 4.76 (с, 2 Н, OCH₂); 7.98 (с, 1 Н, NH); 12.42 (с, 1 Н, CH).

2-Изопропил-5-морфолил-8-хлор-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо [3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (5a). Смесь 3.86 г (0.01 моля) соединения **4a**, 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 водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (4:1). Выход 96%, т.пл. 229-232°С. R_f 0.52. Найдено, %: С 56.61; Н 5.35; N 13.76; S 7.82. C₁₉H₂₁ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 56.37; Н 5.19; N 13.84; S 7.91. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.07 (д, 3 Н, CH₃, J = 6.8); 1.08 (д, 3Н, CH₃, J = 6.78); 1.89 (окт, 1 Н, CH(CH₃)₂, J = 6.8); 3.22 (м, 1 Н, OCH); 3.43 [м, 4 Н, N(CH₂)₂]; 3.74 (м, 2 Н, CH₂); 3.87 [м, 4 Н, O(CH₂)₂]; 4.72 (с, 2Н, OCH₂); 8.94 (с, 1 Н, CH).

Соединения **5 b,c** получают аналогично.

2-Этил-2-метил-5-морфолил-8-хлор-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5'] пиридо [3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (5b). Выход 87%, т.пл. 249-250°С. R_f 0.62. Найдено, %: С 56.68; Н 5.46; N 13.68; S 7.62. C₁₉H₂₁ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 56.37; Н 5.19; N 13.84; S 7.91. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.03 (т, 3 Н, CH₂CH₃, J = 7.2); 1.30 (с, 3 Н, CH₃); 1.66 (окт, 2 Н, CH₂CH₃, J = 7.6); 3.32 [м, 4 Н, N(CH₂)₂]; 3.45 (с, 2 Н, CH₂); 3.79 [м, 4 Н, O(CH₂)₂]; 4.64, 4.67 (оба д, по 1 Н, OCH₂, J = 15.2); 8.93 (с, 1 Н, CH).

2,2-Диметил-5-тетрагидро-1Н-1-пирролил-8-хлор-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (5с). Выход 85%, т.пл. 220-222°C. R_f 0.56. Найдено, %: С 57.83; Н 5.33; N 14.76; S 8.68. C₁₈H₁₉ClN₄OS. Вычислено, %: С 57.67; Н 5.07; N 14.95; S 8.54. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 1.36 (с, 6 Н, 2СН₃); 1.99 (м, 4 Н, 2СН₂); 3.38 (с, 2 Н, СН₂); 3.69 [м, 4 Н, N(СН₂)₂]; 4.84 (с, 2 Н, ОСН₂); 8.81 (с, 1 Н, СН).

2-Изопропил-5-морфолил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-илгидразин (6а). К смеси 4.04 г (0.01 моля) соединения **5 а** и 40 мл абсолютного этанола прибавляют 1.28 г (0.04 моля) гидразина. Смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (2:1). Выход 96%, т.пл. 285-288°C. R_f 0.46. Найдено, %: С 57.24; Н 6.27; N 21.18; S 8.22. C₁₉H₂₄N₆O₂S. Вычислено, %: С 57.00; Н 6.00; N 21.00; S 8.00. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3420 (NH); 3310 (NH₂); 1580 (C=Cар). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 1.07 (д, 3 Н, СН₃, J = 6.7); 1.08 (д, 3 Н, СН₃, J = 6.7); 1.86 (окт, 1 Н, СН(СН₃)₂, J = 6.7); 3.06-3.31 (м, 6 Н); 3.47 (м, 1 Н, ОСН); 3.68-3.86 (м, 5 Н); 4.68 (дт, 1 Н, J¹ = 14.7, J² = 1.7) и 4.78 (д, 1 Н, ОСН₂, J = 14.7); 5.08 (ш, 2 Н, NH₂); 8.37 (с, 1Н, СН); 8.80 (ш, 1 Н, NH).

Соединения **6 б-к** получают аналогично.

2-(2-Изопропил-5-морфолил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-иламино)-1-этанол (6б). Выход 93%, т.пл. 250-253°C. R_f 0.48. Найдено, %: С 58.46; Н 6.52; N 16.46; S 7.61. C₂₁H₂₇N₅O₃S. Вычислено, %: С 58.74; Н 6.29; N 16.32; S 7.46. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 1.07 (д, 3 Н, СН₃, J = 5.7); 1.09 (д, 3 Н, СН₃, J = 5.7); 1.86 (окт, 1 Н, СН(СН₃)₂, J = 5.7); 3.09-3.16 (м, 5 Н); 3.24-3.27 (м, 1 Н); 3.30 (т, 2 Н, ОСН₂СН₂, J = 6.0); 3.62 (к, 2 Н, NСН₂, J = 6.1); 3.69-3.76 (м, 5 Н); 4.67 (ш, 1 Н, ОН); 4.78 (дт, 1 Н, J¹ = 14.6, J² = 1.7) и 4.83 (д, 1 Н, ОСН₂, J = 14.6); 7.17 (т, 1 Н, NH, J = 6.0); 8.45 (с, 1Н, СН).

3-(2-Изопропил-5-морфолил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-иламино)-1-пропанол (6с). Выход 90%, т.пл. 190-193°C. R_f 0.52. Найдено, %: С 59.74; Н 6.79; N 15.34; S 7.38. C₂₂H₂₉N₅O₃S. Вычислено, %: С 59.59; Н 6.55; N 15.18; S 7.22. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 1.08 (д, 3 Н, СН₃, J = 6.7); 1.10 (д, 3 Н, СН₃, J = 6.7); 1.82 (квн, 2 Н, СН₂СН₂СН₂, J = 6.3); 1.88 (окт, 1 Н, СН(СН₃)₂, J = 6.7); 3.08-3.31 (м, 5 Н); 3.40-3.47 (м, 1 Н); 3.56 (т, 2 Н, ОСН₂СН₂, J = 6.0); 3.64 (к, 2Н, NСН₂, J = 6.4); 3.70-3.87 (м, 5 Н); 4.18 (ш, 1 Н, ОН); 4.65 (дт, 1 Н, J¹ = 14.6, J² = 1.7) и 4.81 (д, 1 Н, ОСН₂, J = 14.6); 7.26 (т, 1 Н, NH, J = 6.0); 8.45 (с, 1Н, СН).

2-Этил-2-метил-5-морфолил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-илгидразин (6д). Выход 88%, т.пл. 278-280°C. R_f 0.50. Найдено, %: С 57.18; Н 6.22; N 21.12; S 8.27. C₁₉H₂₄N₆O₂S. Вычислено, %: С 57.00; Н 6.00; N 21.00; S 8.00. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 1.02 (т, 3 Н, СН₂СН₃, J = 7.1); 1.28 (с, 3 Н, СН₃); 1.62 (окт, 2 Н, СН₂СН₃, J = 8.2); 3.19 [м, 4 Н, N(СН₂)₂]; 3.49 (с, 2 Н, СН₂); 3.78 [м, 4 Н, O(СН₂)₂]; 4.35 (с, 2Н, NH₂); 4.65 (с, 2 Н, ОСН₂); 8.34 (с, 1Н, NH); 8.60 (с, 1 Н, СН).

Бензил(2-этил-2-метил-5-морфолил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-ил)амин (6e). Выход 86%, т.пл. 206-209°C. R_f 0.51. Найдено, %: С 65.83; Н 6.35; N 14.51; S 6.59. C₂₆H₂₉N₅O₂S. Вычислено, %: С 65.68; Н 6.11; N 14.74; S 6.74. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 0.99 (т, 3 H, CH₂CH₃, J = 6.9); 1.28 (с, 3 H, CH₃); 1.65 (окт, 2 H, CH₂CH₃, J = 8.1); 3.21 [м, 4 H, N(CH₂)₂]; 3.50 (с, 2 H, CH₂); 3.77 [м, 4 H, O(CH₂)₂]; 4.66 (с, 2H, NHCH₂); 4.78 (д, 2 H, OCH₂, J = 5.6); 7.18-7.38 (м, 5 H, Ph); 7.89 (с, 1H, NH); 8.46 (с, 1 H, CH).

2-Диметиламиноэтил(2-этил-2-метил-5-морфолил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-ил)амин (6f). Выход 92%, т.пл.184-187°C. R_f0.46. Найдено, %: С 60.23; Н 7.22; N 18.34; S 7.14. C₂₃H₃₂N₆O₂S. Вычислено, %: С 60.53; Н 7.02; N 18.42; S 7.02. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.02 (т, 3 H, CH₂CH₃, J = 7.2); 1.27 (с, 3 H, CH₃); 1.65 (окт, 2 H, CH₂CH₃, J = 8.3); 2.31 (м, 6H, N(CH₃)₂); 2.61 (с, 2 H, NHCH₂CH₂N); 3.20 [м, 4 H, N(CH₂)₂]; 3.50 (с, 2 H, CH₂); 3.64, 3.67 (д, 2 H, NHCH₂CH₂N, J = 6.1); 3.78 [м, 4 H, O(CH₂)₂]; 4.66 (с, 2 H, OCH₂); 7.06 (с, 1H, NH); 8.45 (с, 1 H, CH).

2,2-Диметил-5-тетрагидро-1H-1-пирролил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5'] пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-илгидразин (6g). Выход 79%, т.пл. 281-282°C. R_f 0.64. Найдено, %: С 58.56; Н 5.68; N 22.54; S 8.49. C₁₈H₂₂N₆OS. Вычислено, %: С 58.38; Н 5.95; N 22.70; S 8.65. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.36 (с, 6 H, 2CH₃); 1.96 (м, 4 H, 2CH₂); 3.45 (с, 2 H, CH₂); 3.69 [м, 4 H, N(CH₂)₂]; 4.50 (с, 2 H, NH₂); 4.76 (с, 2 H, OCH₂); 8.29 (с, 1 H, NH); 8.39 (с, 1 H, CH).

2-(2,2-Диметил-5-тетрагидро-1H-1-пирролил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-иламино)-1-этанол (6h). Выход 84%, т.пл. 246-249°C. R_f0.62. Найдено, %: С 60.35; Н 6.56; N 17.37; S 8.26. C₂₀H₂₅N₅O₂S. Вычислено, %: С 60.15; Н 6.27; N 17.54; S 8.02. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.35 (с, 6 H, 2CH₃); 1.96 (м, 4 H, 2CH₂); 3.45 (м, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3.58 (с, 2 H, CH₂); 3.63 (м, 2 H, NHCH₂CH₂OH); 3.65 [м, 4 H, N(CH₂)₂]; 4.62 (с, 1 H, OH); 4.77 (с, 2 H, OCH₂); 6.94 (с, 1 H, NH); 8.39 (с, 1 H, CH).

3-(2,2-Диметил-5-тетрагидро-1H-1-пирролил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-иламино)-1-пропанол (6i). Выход 85%, т.пл. 223-225°C. R_f0.54. Найдено, %: С 61.29; Н 6.79; N 16.87; S 7.58. C₂₁H₂₇N₅O₂S. Вычислено, %: С 61.02; Н 6.54; N 16.95; S 7.75. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.35 (с, 6 H, 2CH₃); 1.79 (м, 2H, NHCH₂CH₂CH₂OH); 1.96 (с, 4 H, 2CH₂); 3.45 [м, 4 H, N(CH₂)₂]; 3.52 (м, 2H, NHCH₂CH₂CH₂OH); 3.56 (м, 2 H, CH₂); 3.60 (м, 2H, NHCH₂CH₂CH₂OH); 3.62 (м, 1 H, OH); 4.76 (с, 2 H, OCH₂); 7.04 (с, 1 H, NH); 8.38 (с, 1 H, CH).

2-Диметиламиноэтил(2,2-диметил-5-тетрагидро-1H-1-пирролил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-ил)амин (6j). Выход 78%, т.пл.162-164°C. R_f0.48. Найдено, %: С 61.77; Н 7.25; N 19.67; S 7.79. C₂₂H₃₀N₆OS. Вычислено, %: С 61.97; Н 7.04; N 19.72; S 7.51. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.34 (с, 6 H, 2CH₃); 1.96 (с, 6H, N(CH₃)₂); 2.47 (с, 4 H, 2CH₂); 2.80 (с, 2H, NHCH₂CH₂N); 3.43 [с, 4 H, N(CH₂)₂]; 3.59

(с, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.73 (с, 2 H, CH_2); 4.75 (с, 2 H, OCH_2); 7.03 (с, 1 H, NH); 8.39 (с, 1 H, CH).

Бензил(2,2-диметил-5-тетрагидро-1H-1-пирролил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-ил)амин (6k). Выход 76%, т.пл. 206-209°C. R_f 0.64. Найдено, %: С 67.68; Н 6.34; N 15.46; S 7.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.42; Н 6.07; N 15.73; S 7.19. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.36 (с, 6 H, 2CH_3); 1.97 (с, 4 H, 2CH_2); 3.46 (м, 2 H, CH_2); 3.62 [м, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 4.75 (м, 2H, NHCH_2); 4.78 (с, 2 H, OCH_2); 7.26-7.38 (м, 5H, Ph); 7.68 (с, 1 H, NH); 8.40 (с, 1 H, CH).

2,2,5-ԵՈՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐԱՆՈ [4'',3'':4',5']ՊԻՐՐՐՐՈ[3',2':4,5] ԹԻԵՆՈ[3,2-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ 8-ԱՍԻՆՈԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Շ. Ֆ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱԿՅԱՆ

Պիրանո[3,4-с]թիոպիրան-8-թիոնների հիման վրա մշակվել են թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների կոնդենսացված ամինոածանցյալների սինթեզի եղանակներ: Պիրանո[4'',3'':4',5']պիրիդո[3',2':4,5]թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների շարքում հայտնաբերվել են նոր միացություններ:

SYNTHESIS OF NEW 8-AMINODERIVATIVES OF 2,2,5-TRISUBSTITUTED PYRANO[4'',3'':4',5']PYRIDO[3',2':4,5] THIENO[3,2-D]PYRIMIDINES

E. G. PARONIKYAN, Sh. F. HAKOBYAN and A. S. NORAVYAN

The Scientific Technological Centre of
Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan str., Yerevan, 0014, Armenia
E – mail: shogikakopyan@rambler.ru

The thienopyrimidines are structural analogs of purines and they can be considered as potential biologically active compounds. On the basis of derivatives of pyrano[3,4-c]thiopyrano-8-thions the methods for synthesis of aminoderivatives of condensed thieno[3,2-d]pyrimidines are elaborated.

In the present work synthesis of 8-aminoderivatives of thieno[3,2-d]pyrimidines, in continuation of our work on creation of new derivatives of condensed thieno[3,2-d]pyrimidines is reported.

As starting compounds for the synthesis the derivatives of pyrano[3,4-c]thiopyran-8-thions served. The interaction of the latter with morpholine(pyrrolidine) proceeds on thiopyranthion fragment with rearrangement, which results in formation of condensed pyranopyridines. The latter by the interaction with ethyl 2-chloroacetate are transformed into corresponding condensed thiophenes.

By condensation of these compounds with formamide thieno[3,2-d]pyrimidin-8-ones are obtained which for the purpose of obtaining 8-chloroderivatives are introduced into the interaction with the phosphorus oxychloride. The latter under the action of amines are converted in 8-aminothienopyrimidines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Акопян Ш.Ф.* // Хим.ж.Армении, 2006, т.59, №3, с. 105.
- [2] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Акопян Ш.Ф., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2007, т.41, №9, с. 14.
- [3] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* // ХГС, 1999, №7, с. 914
- [4] *Вартанян С. А., Норавян А.С., Жамагорцян В.И.* // Известия АН Арм.ССР, 1965, №18, с. 124.
- [5] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Авакимян Д.А., Тер-Захарян Ю.З.* // Хим.-фарм. ж., 1993, №11, с. 29.
- [6] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Арзанунц Э.М., Сукасян Р.С., Саркисян И.С., Назарян И.М., Джагацпанян И.А.* // Хим.-фарм.ж., 1997, №10, с. 34.
- [7] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2002, т.55, №4, с. 67.