

СИНТЕЗ 2-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНО[4,3-*d*]ТИЕНО-
[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И ТИЕНО[2,3-*c*]ИЗОХИНОЛИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, А. С. АРУТЮНЯН 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: harutyunyan_arpi@mail.ru

Поступило 9 II 2011

Осуществлена циклизация конденсированных арилметилтиопиридинов в арилзамещенные пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридины и тиено[2,3-*c*]изохинолины. Установлено влияние наличия, положения и характера заместителей в бензольном кольце арилметилтиопиридинов на ход реакции циклизации.

Библ. ссылок 8.

В последние годы в литературе появилось множество работ, касающихся синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридинов, представляющих как теоретический, так и практический интерес [1-4].

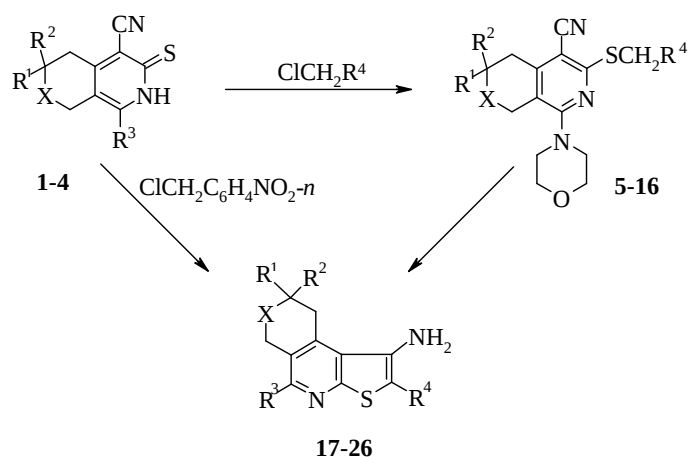
Ранее нами сообщалось о синтезе конденсированных тиено[2,3-(*b*)]пиридинов взаимодействием конденсированных пиридинтионов с производными хлоруксусной кислоты, содержащими в α -положении электроноакцепторные группы [5,6]. Целью настоящей работы явился синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих во втором положении тиофенового кольца арильную группу.

В качестве исходных соединений в синтезе конденсированных трициклов были использованы производные 5-цианопирано[3,4-*d*]пиридин-6-тионов и соответствующих тетрагидроизохинолинов **1-4** [7,8].

S-Алкилированием пиридинтионов **1** и **2** замещенными в кольце бензилхлоридами в присутствии водно-спиртового раствора гидроксида калия были получены арилметилтиопиридины **5-16**, которые потом подвергались воздействию спиртового раствора этилата натрия для получения трициклических тиено[2,3-*b*]пиридинов. Исследования показали, что на

ход циклизации последних в сильной степени оказывают влияние наличие и природа заместителей, а также их расположение в бензольном кольце. Так, оказалось, что нитропроизводные **19** и **20** получают из пиридинтионов **3** и **4** непосредственно реакцией исходных тетрагидроизохинолинов с *пара*-нитробензилхлоридом. При наличии же в бензольном кольце алкилирующего агента двух атомов хлора в различных положениях циклизация имеет место лишь в присутствии пятикратного избытка этилата натрия, а при наличии атома хлора в *орто*- или *пара*-положении циклизация происходит только в первом случае.

Об образовании трициклов **17-26** свидетельствуют наличие в спектрах ЯМР ^1H уширенного синглета протонов аминогруппы тиофенного кольца и отсутствие в ИК-спектрах полосы поглощения, характерного для нитрильной группы.



- 1.** X=O, R¹=R²=Me, R³=морфолин-4-ил; **2.** X=CH₂, R¹=R²=H, R³=морфолин-4-ил; **3.** X=O, R¹=H, R²=Pri, R³=морфолин-4-ил; **4.** X=O, R¹=R²=Me, R³=пирролидин-1-ил; **5.** X=O, R¹=R²=Me, R⁴=Ph; **6.** X=CH₂, R¹=R²=H, R⁴=Ph; **7.** X=O, R¹=R²=Me, R⁴=C₆H₄NO₂-*л*; **8.** X=CH₂, R¹=R²=H, R⁴=C₆H₄NO₂-*л*; **9.** X=O, R¹=R²=Me, R⁴=C₆H₄Cl-*л*; **10.** X=CH₂, R¹=R²=H, R⁴=C₆H₄Cl-*л*; **11.** X=O, R¹=R²=Me, R⁴=C₆H₄Cl-*о*; **12.** X=O, R¹=R²=Me, R⁴=C₆H₃Cl₂-*о,л*; **13.** X=O, R¹=R²=Me, R⁴=C₆H₃Cl₂-*м,л*; **14.** X=CH₂, R¹=R²=H, R⁴=C₆H₄Cl-*о*; **15.** X=CH₂, R¹=R²=H, R⁴=C₆H₃Cl₂-*о,л*; **16.** X=CH₂, R¹=R²=H, R⁴=C₆H₃Cl₂-*м,л*; **17.** X=O, R¹=R²=Me, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₄NO₂-*л*; **18.** X=CH₂, R¹=R²=H, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₄NO₂-*л*; **19.** X=O, R¹=H, R²=Pri, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₄NO₂-*л*; **20.** X=O, R¹=R²=Me, R³=пирролидин-1-ил, R⁴=C₆H₄NO₂-*л*; **21.** X=O, R¹=R²=Me, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₄Cl-*о*; **22.** X=O, R¹=R²=Me, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₃Cl₂-*о,л*; **23.** X=O, R¹=R²=Me, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₃Cl₂-*м,л*; **24.** X=CH₂, R¹=R²=H, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₄Cl-*м,л*; **25.** X=CH₂, R¹=R²=H, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₃Cl₂-*о,л*; **26.** X=CH₂, R¹=R²=H, R³=морфолин-4-ил, R⁴=C₆H₃Cl₂-*м,л*.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе “Varian Mercury 300” в DMSO-d_6 . ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах EtOH –хлороформ, 3:1 (**7-16**); BuOH – AcOH –вода, 4:2:5 (**17-20**); DMF –эфир, 1:3 (**20-26**); проявитель – пары йода.

Синтез соединений **5-6** приведен в работе [8].

Общая методика получения арилметилтиопиридинов и арилметилтиоизохинолинов 7-16. К раствору 0.56 г (0.01 моля) гидроксида калия в 5 мл воды прибавляют 30 мл этанола и 0.01 моля пиридинтиона **1** и **2**. Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора и при перемешивании прибавляют 0.01 моля соответствующего бензилхлорида. Перемешивание при 20-22°C продолжают в течение 2 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. ИК-спектры, ν , cm^{-1} : 2206 (CN).

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(4-нитробензилсульфанил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (7). Выход 68.3%, т.пл. 185-186°C, R_f 0.66. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 (с, 6H, 2Me); 2.68 (с, 2 H, CH_2); 3.24 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.70 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.48 (с, 2H, SCH_2); 4.58 (с, 2H, OCH_2); 7.65-8.17 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 59.87; H 5.57; N 12.65; S 7.36. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 59.98; H 5.49; N 12.72; S 7.28.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(4-нитробензилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (8). Выход 82.9 %, т.пл. 212-213°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.70 (м, 2H, 7- CH_2); 1.82 (м, 2H, 6- CH_2); 2.50 (м, 2H, 5- CH_2); 2.82 (м, 2H, 4- CH_2); 3.22 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.70 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.57(с, 2H, SCH_2); 7.66-8.13 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 61.57; H 5.42; N 13.55; S 7.76. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.45; H 5.40; N 13.65; S 7.81.

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(4-хлорбензилсульфанил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (9). Выход 80.1 %, т.пл. 141-142°C, R_f 0.54. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 (с, 6H, 2Me); 2.70 (с, 2 H, CH_2); 3.25 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.70 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.43 (с, 2H, SCH_2); 4.48 (с, 2H, OCH_2); 7.28-7.73 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 61.49; H 5.52; N 9.65; S 7.71. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 61.46; H 5.63; N 9.77; S 7.46.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(4-хлорбензилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (10). Выход 85.0 %, т. пл. 178-179°C, R_f 0.56. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.70 (м, 2H, 7- CH_2); 1.82 (м, 2H, 6- CH_2); 2.50 (м, 2H, 5- CH_2); 2.83 (м, 2H, 4- CH_2); 3.22 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.69 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.43 (с, 2H, SCH_2); 7.27-7.34 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 63.13; H 5.42; N 10.45; S 8.11. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 63.07; H 5.54; N 10.51; S 8.02.

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(2-хлорбензилсульфанил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (11). Выход 76.7%, т.пл. 118-119°C,

Rf 0.63. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 (с, 6H, 2Me); 2.70 (с, 2 H, CH_2); 3.25 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.68 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.48 (с, 2H, SCH_2); 4.56 (с, 2H, OCH_2); 7.26-7.49 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 61.59; H 5.71; N 9.68; S 7.53. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 61.46; H 5.63; N 9.77; S 7.46.

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(2,4-дихлорбензилсульфанил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (12). Выход 65.8%, т.пл. 158-160°C, Rf 0.54. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 (с, 6H, 2Me); 2.69 (с, 2 H, CH_2); 3.25 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.69 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.48 (с, 2H, SCH_2); 4.53 (с, 2H, OCH_2); 7.27-7.49 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 56.79; H 5.07; N 9.18; S 6.83. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 56.90; H 4.99; N 9.05; S 6.90.

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(3,4-дихлорбензилсульфанил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (13). Выход 74.5%, т.пл. 136-137°C, Rf 0.62. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32 (с, 6H, 2Me); 2.69 (с, 2 H, CH_2); 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.70 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.41 (с, 2H, SCH_2); 4.49 (с, 2H, OCH_2); 7.27-7.52 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 56.83; H 4.71; N 9.09; S 7.03. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 56.90; H 4.99; N 9.05; S 6.90.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(2-хлорбензилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (14). Выход 68.2%, т.пл. 132-134°C, Rf 0.69. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.72 (м, 2H, 7- CH_2); 1.83 (м, 2H, 6- CH_2); 2.50 (м, 2H, 5- CH_2); 2.82 (м, 2H, 4- CH_2); 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.69 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.55 (с, 2H, SCH_2); 7.25-7.48 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 62.93; H 5.61; N 10.62; S 7.93. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.07; H 5.54; N 10.51; S 8.02.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(2,4-дихлорбензилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (15). Выход 67.0%, т.пл. 133-135°C, Rf 0.65. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.69 (м, 2H, 7- CH_2); 1.82 (м, 2H, 6- CH_2); 2.50 (м, 2H, 5- CH_2); 2.82 (м, 2H, 4- CH_2); 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.69 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.52 (с, 2H, SCH_2); 7.26-7.50 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 61.59; H 5.71; N 9.68; S 7.53. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 61.46; H 5.63; N 9.77; S 7.46.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(3,4-дихлорбензилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (16). Выход 72.4 %, т.пл. 131-132°C, Rf 0.56. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.69 (м, 2H, 7- CH_2); 1.84 (м, 2H, 6- CH_2); 2.50 (м, 2H, 5- CH_2); 2.81 (м, 2H, 4- CH_2); 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.71 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.42 (с, 2H, SCH_2); 7.34-7.57 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 59.02; H 5.71; N 9.58; S 7.45. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 58.07; H 4.87; N 9.67; S 7.38.

Общая методика получения нитропроизводных тиено[2,3-*b*]пиридинов и тиено[2,3-*c*]изохинолинов (17,18). К раствору этилата натрия, полученного из 0.23 г (0.01 моля) натрия и 25 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля арилметилтиопиридина (7,8). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Перекристаллизовывают из нитрометана. ИК-спектры, ν , см^{-1} : 3440, 3375 (NH_2), 1600, 1590 ($\text{C}=\text{C}$ аром.), 1543, 1345 (NO_2 аром.).

8,8-Диметил-5-(морфолин-4-ил)-2-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-1-амин (17). Выход 85.6%, т.пл. 275-278°C, Rf 0.66. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 (с, 6H, 2Me); 3.10 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.28 (с, 2 H, CH_2); 3.65 (уш с, 2H, NH_2); 3.77 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.67 (с, 2H, OCH_2); 7.77-8.24 (м, 4H, Ar). Найдено, % : C 59.82; H 5.57; N 12.65; S 7.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 59.98; H 5.49; N 12.72; S 7.28.

1-Амино-5-(морфолин-4-ил)-2-(4-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрагидро-тиено[2,3-*c*]изохинолин (18). Выход 83.3 %, т.пл. 267-268°C, Rf 0.62. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.75 (м, 2H, 7- CH_2); 1.90 (м, 2H, 8- CH_2); 2.70 (м, 2H, 9- CH_2); 3.13 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.39 (м, 2H, 8- CH_2); 3.76 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.99 (уш. с, 2H, NH_2); 7.76-8.20 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 61.59; H 5.71; N 9.68; S 7.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.45; H 5.40; N 13.65; S 7.81.

Общая методика получения нитропроизводных тиено[2,3-*b*]пиридинов (19,20). К раствору этилата натрия, полученного из 0.46 г (0.02 моля) натрия и 40 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля арилметилтиопиридина (3,4). Затем при перемешивании добавляют 0.01 моля пара-нитробензилхлорида. Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом, водой и сушат. Перекристаллизовывают из нитрометана. ИК-спектры, ν , см^{-1} : 3450, 3320 (NH_2), 1610, 1580 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$), 1545, 1340 ($\text{NO}_2_{\text{аром.}}$).

1-Амино-8-изопропил-5-(морфолин-4-ил)-2-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин (19). Выход 94.7 %, т.пл. 247-250°C, Rf 0.54. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.06 (д, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.7$); 1.84 (м, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.03, 3.18 (оба м, по 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.20 (м, 1H) и 3.33-3.45 (м, 2H, $\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 3.72, 3.80 (оба м, по 2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.60, 4.82 (оба д, по 1H, OCH_2 , $J = 14.7$); 5.04 (уш. с, 2H, NH_2); 7.74-8.24 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 61.59; H 5.71; N 9.68; S 7.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 61.46; H 5.63; N 9.77; S 7.46.

1-Амино-8,8-диметил-2-(4-нитрофенил)-5-тетрагидро-1Н-1-(пирролидин-1-ил)-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин (20). Выход 92.6%, т.пл. 188-190 °C, Rf 0.58. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 (с, 6H, 2Me); 1.94 (м, 4H, 2 CH_2); 3.22 (с, 2H, CH_2); 3.52 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.70 (с, 2H, OCH_2); 5.01 (уш. с, 2H, NH_2); 7.72-8.23 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 62.09; H 5.81; N 13.38; S 7.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.25; H 5.70; N 13.20; S 7.55.

Общая методика получения хлорпроизводных тиено[2,3-*b*]пиридинов и тиено[2,3-*c*]изохинолинов (21-26). К раствору этилата натрия, полученного из 1.15 г (0.05 моля) натрия и 40 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля арилметилтиопиридина (11-16). Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом, водой и сушат. Перекристаллизовывают из смеси хлороформ-этанол, 2:1. ИК-спектры, ν , см^{-1} : 3446, 3313 (NH_2), 1620, 1590 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$).

1-Амино-8,8-диметил-5-(морфолин-4-ил)-2-(2-хлорфенил)-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин (21). Выход 80.0%, т.пл. 210-211°C, Rf 0.64. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.32 (с, 6H, 2Me); 3.06 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.27 (с, 2H, CH₂); 3.54 (уш. с, 2H, NH₂); 3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.68 (с, 2H, OCH₂); 7.36-7.53 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 61.59; H 5.71; N 9.68; S 7.53. C₂₂H₂₄ClN₃O₂S. Вычислено, %: C 61.46; H 5.63; N 9.77; S 7.46.

1-Амино-8,8-диметил-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(морфолин-4-ил)-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин (22). Выход 77.8 %, т.пл. 238-241°C, Rf 0.53. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.32 (с, 6H, 2Me); 3.07 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.27 (с, 2H, CH₂); 3.77 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.20 (уш. с, 2H, NH₂); 4.69 (с, 2H, OCH₂); 7.40-7.55 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 56.78; H 5.07; N 8.88; S 7.03. C₂₂H₂₃Cl₂N₃O₂S. Вычислено, %: C 56.90; H 4.99; N 9.05; S 6.90.

1-Амино-8,8-диметил-2-(3,4-дихлорфенил)-5-(морфолин-4-ил)-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин (23). Выход 90.0%, т.пл. 265-268°C, Rf 0.68. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.31 (с, 6H, 2Me); 3.09 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.26 (с, 2H, CH₂); 3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.42 (уш. с, 2H, NH₂); 4.67 (с, 2H, OCH₂); 7.44-7.64 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 56.79; H 4.87; N 9.16; S 7.09. C₂₂H₂₃Cl₂N₃O₂S. Вычислено, %: C 56.90; H 4.99; N 9.05; S 6.90.

1-Амино-5-(морфолин-4-ил)-2-(2-хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*c*]изохинолин (24). Выход 75.0 %, т.пл. 192-193°C, Rf 0.58. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.77 (м, 2H, 7-CH₂); 1.88 (м, 2H, 8-CH₂); 2.71 (м, 2H, 9-CH₂); 3.09 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.40 (м, 2H, 8-CH₂); 3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.05 (уш. с, 2H, NH₂); 7.35-7.53 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C 62.95; H 5.41; N 10.60; S 8.13. C₂₂H₂₄ClN₃O₂S. Вычислено, %: C 63.07; H 5.54; N 10.51; S 8.02.

1-Амино-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(морфолин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*c*] изохинолин (25). Выход 87.5%, т.пл. 248-249°C, Rf 0.56. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.76 (м, 2H, 7-CH₂); 1.88 (м, 2H, 8-CH₂); 2.70 (м, 2H, 9-CH₂); 3.09 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.38 (м, 2H, 8-CH₂); 3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.16 (уш. с, 2H, NH₂); 7.39-7.55 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 58.11; H 4.71; N 9.58; S 7.53. C₂₁H₂₁Cl₂N₃OS. Вычислено, %: C 58.07; H 4.87; N 9.67; S 7.38.

1-Амино-2-(3,4-дихлорфенил)-5-(морфолин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*c*] изохинолин (26). Выход 83.3%, т.пл. 202-204°C, Rf 0.62. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.74 (м, 2H, 7-CH₂); 1.87 (м, 2H, 8-CH₂); 2.70 (м, 2H, 9-CH₂); 3.10 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.38 (м, 2H, 8-CH₂); 3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.62 (уш. с, 2H, NH₂); 7.45-7.65 (м, 3H, Ar). Найдено, %: C 57.98; H 5.01; N 9.71; S 7.23. C₂₁H₂₁Cl₂N₃OS. Вычислено, %: C 58.07; H 4.87; N 9.67; S 7.38.

2-ԱՐԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐԱՆՈ[4,3-d]ԹԻԵՆՈ[2,3-b]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԹԻԵՆՈ[2,3-c]ԻՋՈՒՄԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Իրականացվել է կոնդենսված արիլմեթիլթիոպիրիդինների և արիլմեթիլթիոպիրիդինների ցիկլացումը արիլտեղակալված պիրանո[4,3-d]թիենո[2,3-b]պիրիդինների և թիենո[2,3-c]իզոկինոլինների: Ուսումնասիրված է ցիկլացման ռեակցիայի կախվածությունը արիլմեթիլթիոպիրիդինների և արիլմեթիլթիոպիրիդինների բենզոլային խմբում տեղակալիչների առկայությունից, դիրքից և բնույթից:

SYNTHESIS OF 2-ARYLSUBSTITUTED PYRANO[4,3-d]THIENO- [2,3-b]PYRIDINES AND THIENO[2,3-c]ISOQUINOLINES

E. G. PARONIKYAN, A. S. HARUTYUNYAN 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: harutyunyan_arpi@mail.ru

The cyclization of condensed arylmethylthiopyridines into the arylsubstituted pyrano[4,3-d]thieno[2,3-b]pyridines and thieno[2,3-c]isoquinolines has been realized. The derivatives of 5-cyanopyrano[3,4-d]pyridine-6-thiones and corresponding tetrahydroisoquinolines were used as starting compounds for the construction of tricyclic heteroaromatic systems. The S-alkylation of pyridinthiones by substituted benzyl chlorides was carried out in water-alcohol medium in the presence of bases. The arylmethylthiopyridines were obtained as a result of the reaction. It was found during the cyclization, that the results of the reaction depended on the presence, position and nature of the electron-acceptor substituents in the benzene ring of arylmethylthiopyridines. In the absence of these substituents the cyclization of thieno[2,3-b]pyridines does not take place. It has been shown that nitro group in *para*- position of benzene ring assists cyclization. So, nitro-substituted derivatives were obtained even without isolation of intermediate arylmethylthiopyridines. It should be noted that when there are two chlorine atoms in various positions of benzene ring the cyclization proceeds only with fivefold excess of sodium ethoxide, and in case of compounds with a chlorine atom in *ortho*- or *para*- positions the cyclization occurs only in the *ortho*-chloroderivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. М., IBS PRESS, 2003, 437 с.
- [2] Камбулов Е.Ю., Василян В.К., Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Крапивин Г.Д. // ХГС, 2003, №2, с. 287.
- [3] Desai J. R., Parikh A. R., Chauhan N. A. // J. Indian Chem. Soc., 1997, v. 74 (2), p. 160.
- [4] Пат. PCT Int 9924440 Chem. Abstr., 1999, v. 131, p. 5266z.
- [5] Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Арзанунц Э.М., Сукасян Р.С., Саркисян И.С., Назарян И.М., Джагацпаян И.А. // Хим.-фарм.ж., 1997, №10, с. 34.
- [6] Пароникян Е.Г., Норавян А.С. // Хим.ж.Армении, 2007, т.55, №4, с. 67.
- [7] Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Авакимян Д.А., Тер-Захарян Ю.З. // Хим.-фарм.ж., 1993, №11, с.29.
- [8] Пароникян Е.Г., Норавян А.С. // ХГС, 1999, №7, с.914.