

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №3, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.732:547.8

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*] ПИРИМИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН ^а, А. С. НОРАВЯН ^а, Ш. Ш. ДАШЯН ^а и Н. С. МИНАСЯН ^б

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

^а Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

^б Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: Shdashyan@gmail.com

Поступило 29 VI 2012

Разработан 4-стадийный способ синтеза производных новых гетероциклических систем – циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов и пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]-изохинолинов, исходя из 3-амино-1-тиоксо-1,5,6,7-тетрагидроциклопента[с]тиопиран(5,6,7,8-тетрагидро-1Н-изотиохромен)-4-карбонитрилов. Последние сначала под действием циклических аминов подвергаются обнаруженной нами ранее перегруппировке в конденсированные пиридиновые производные, которые далее вводятся последовательно в реакции с хлоруксусным эфиром, этилатом натрия и формамидом.

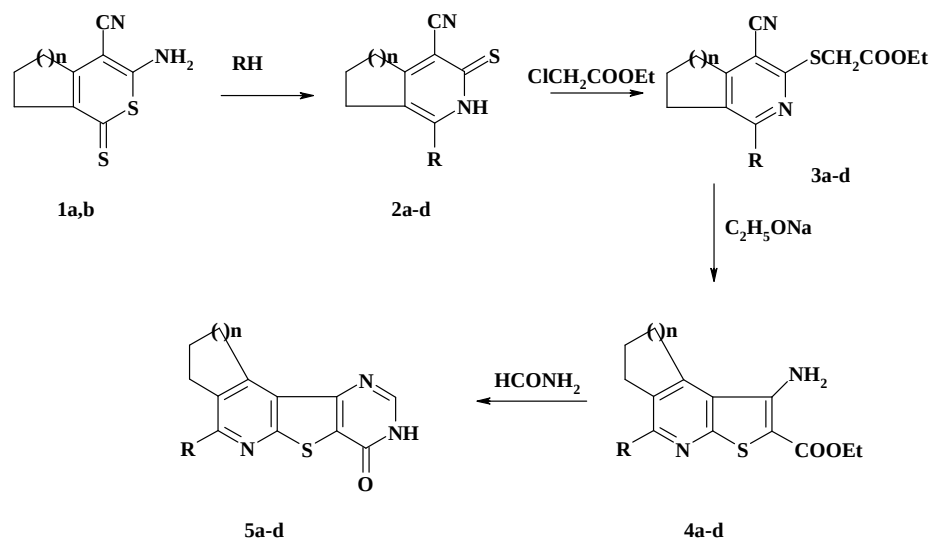
Библ. ссылок 7.

Производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1-3].

В продолжение исследований по созданию новых производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов в настоящей работе нами синтезированы производные циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*] пиримидин-7-онов и пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-8-онов.

Для построения тетрациклических конденсированных гетероциклов в качестве исходных соединений были использованы 3-амино-1-тиоксо-1,5,6,7-тетрагидроциклопента[с]тиопиран-4-карбонитрил (**1a**) [4] и 3-амино-1-тиоксо-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-изотиохромен-4-карбонитрил (**1b**) [5]. Взаимодействием соединений **1a,b** с пирролидином, морфолином и пиперидином, протекающим по тиопирантионовому фрагменту и сопровождающимся перегруппировкой, были получены конденсированные

пиридины **2a-d** [6]. Последние сначала взаимодействием с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты превращены в тиоалкильные производные **3a-d**, циклизующиеся под действием этилата натрия в конденсированные тиофены **4a-d**, которые, в свою очередь, под действием формамида образуют тетрациклические соединения – конденсированные пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины **5a-d**. Реакция представляется протекающей по нижеследующей схеме.



1a. $n = 1$, **b.** $n = 2$; **2-5 a.** $n = 1$, R = пирролидино; **2-5 b.** $n = 1$, R = морфолино; **2-5 c.** $n = 2$, R = пирролидино; **2-5 d.** $n = 2$, R = пиперидино.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H – на приборе “Varian Mercury 300” в ДМСО – d_6 , масс-спектры – на приборе “MX-1321A” с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах: ДМФА – эфир; 2:5 (**2a-d**); этанол–хлороформ, 3:1 (**3a-d**); этанол–хлороформ, 1:1 (**4a-d**); хлороформ–пиридин, 3:1 (**5a-d**); проявитель – пары йода.

Общая методика получения соединений 2a-с. Смесь 0,01 моля соединения **1a, b**, 5 мл соответствующего амина и 10 мл абсолютного этанола нагревают на водяной бане 5 ч. Отгоняют растворитель и избыток амина, остаток растворяют в 20 мл этанола, охлаждают, подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

1-Пирролидино-3-тиоксо-3,5,6,7-тетрагидро-2Н-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2a). Выход 64%, т. пл. 233–236°C, R_f 0.69. Найдено, %: С 63.69; Н 6.05; N 17.01; S 13.21. $C_{13}H_{15}N_3S$. Вычислено, %: С 63.64; Н 6.16; N 17.13; S 13.07. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3550 (NH); 2220 (CN); 1600 ($C=C_{ар}$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.01 (м, 4Н, 2CH₂); 2.05 (м, 2Н, 6-CH₂); 2.79 (т, 2Н, 7-CH₂, $J = 7.7$); 3.13 (т, 2Н, 5-CH₂, $J = 7.3$); 3.78 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 10.45 (ш, 1Н, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 245 (M^+) (100), 218 (12), 217 (64), 216 (69), 190 (22), 176 (24).

1-Морфолино-3-тиоксо-3,5,6,7-тетрагидро-2Н-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2b). Выход 66%, т. пл. 198–200°C, R_f 0.61. Найдено, %: С 59.64; Н 5.53; N 16.23; S 12.46. $C_{13}H_{15}N_3OS$. Вычислено, %: С 59.75; Н 5.78; N 16.08; S 12.27. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.05 (м, 2Н, 6-CH₂); 2.83 (м, 2Н, 7-CH₂); 3.36 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 3.58 (м, 2Н, 5-CH₂); 3.69 (м, 4Н, O(CH₂)₂); 12.19 (ш, 1Н, NH).

1-Пирролидино-3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2c). Выход 85%, т. пл. 195–197°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 64.56; Н 6.79; N 16.48; S 12.56. $C_{14}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: С 64.83; Н 6.61; N 16.20; S 12.36. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.70 (м, 2Н, 7-CH₂); 1.82 (м, 2Н, 6-CH₂); 2.01 (м, 4Н, 2CH₂); 2.62 (т, 2Н, 5-CH₂, $J = 6.5$); 2.78 (м, 2Н, 8-CH₂); 3.71 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 10.52 (ш, 1Н, NH).

Синтез соединения **2d** приведен в работе [5].

Общая методика получения соединений 3a-d. К водно-спиртовому раствору гидроксида калия, приготовленному из 0.56 г (0.01 моля) гидроксида калия, 2 мл воды и 20 мл этанола, прибавляют 0.01 моля соединения **2a-d**. Затем при перемешивании по каплям добавляют 1.22 г (0.01 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 5 ч при 20–25°C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 2-(4-циано-1-пирролидино-3,5,6,7-тетрагидро-2Н-циклопента[с]пиридин-3-илсульфанил)уксусной кислоты (3a). Выход 77%, т. пл. 158–160°C, R_f 0.58. Найдено, %: С 61.06; Н 7.02; N 12.71; S 9.49. $C_{17}H_{23}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 61.24; Н 6.95; N 12.60; S 9.61. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2204 (CN); 1741 (CO); 1556 ($C=C_{ар}$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.26 (т, 3Н, CH₂CH₃, $J = 7.1$); 1.95 (м, 4Н, 2CH₂); 2.06 (м, 2Н, 6-CH₂); 2.85 (т, 2Н, 7-CH₂, $J = 7.7$); 3.14 (т, 2Н, 5-CH₂, $J = 7.3$); 3.68 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 3.91 (с, 2Н, SCH₂), 4.12 (к, 2Н, CH₂CH₃, $J = 7.1$).

Этиловый эфир 2-(4-циано-1-морфолино-3,5,6,7-тетрагидро-2Н-циклопента[с]пиридин-3-сульфанил)уксусной кислоты (3b). Выход 81%, т. пл. 111–112°C. R_f 0.71. Найдено, %: С 58.61; Н 6.49; N 11.89; S 9.31. $C_{17}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 58.43; Н 6.63; N 12.02; S 9.17. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.26 (т, 3Н, CH₂CH₃, $J = 7.1$); 2.11 (м, 2Н, 6-CH₂); 2.90 (т, 2Н, 7-CH₂, $J = 7.7$); 2.93 (т, 2Н, 5-CH₂, $J = 7.1$); 3.58 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 3.68 (м, 4Н, O(CH₂)₂), 3.90 (с, 2Н, SCH₂), 4.12 (к, 2Н, CH₂CH₃, $J = 7.1$).

Этиловый эфир 2-(4-циано-1-пирролидино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-3-изохинолинсульфанил)уксусной кислоты (3c). Выход 89%, т. пл. 140-142°C. R_f 0.63. Найдено, %: C 61.98; H 7.06; N 12.20; S 9.08. $C_{18}H_{25}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 62.22; H 7.25; N 12.09; S 9.23. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.21 (т, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 1.64 (м, 2H, 7- CH_2); 1.83 (м, 2H, 6- CH_2); 1.92 (м, 4H, 2 CH_2); 2.64 (т, 2H, 8- CH_2 , $J = 5.8$); 2.74 (т, 2H, 5- CH_2 , $J = 6.3$); 3.60 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.90 (с, 2H, SCH_2), 4.12 (к, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$).

Этиловый эфир 2-(4-циано-1-пиперидино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-3-изохинолинсульфанил)уксусной кислоты (3d). Выход 84%, т. пл. 118-120°C, R_f 0.63. Найдено, %: C 63.01; H 7.38; N 11.75; S 8.69. $C_{19}H_{27}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 63.13; H 7.53; N 11.62; S 8.87. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.27 (т, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 1.63-1.74 (м, 8H, 3 CH_2 , 7- CH_2); 1.84 (м, 2H, 6- CH_2); 2.50 (м, 2H, 8- CH_2); 2.81 (т, 2H, 5- CH_2); 3.20 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.93 (с, 2H, SCH_2), 4.12 (к, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$).

Общая методика получения соединений 4a-d. К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.23 г (0.01 моля) натрия и 40 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля соединения 3a-d. Смесь перемешивают при 60°C 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ, 1:1.

Этиловый эфир 1-амино-5-пирролидино-7,8-дигидро-6H-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (4a). Выход 94%, т. пл. 238-240°C, R_f 0.69. Найдено, %: C 61.44; H 6.41; N 12.59; S 9.81. $C_{17}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 61.61; H 6.35; N 12.68; S 9.67. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3399, 3506 (NH_2); 1661 (CO); 1600 ($C=C_{ar}$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.35 (т, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 1.95 (м, 4H, 2 CH_2); 2.12 (м, 2H, 7- CH_2); 3.14 (т, 2H, 6- CH_2 , $J = 7.4$); 3.22 (т, 2H, 8- CH_2 , $J = 7.6$); 3.65 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 6.29 (уш, 2H, NH_2). Масс - спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 331 (M^+) (100), 303 (19), 302 (20), 276 (9), 261 (15), 227 (6).

Этиловый эфир 1-амино-5-морфолино-7,8-дигидро-6H-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (4b). Выход 80%, т. пл. 163-165°C, R_f 0.64. Найдено, %: C 58.68; H 6.24; N 12.32; S 9.44. $C_{17}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: C 58.77; H 6.09; N 12.09; S 9.23. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.37 (т, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.16 (м, 2H, 7- CH_2); 2.89 (т, 2H, 6- CH_2 , $J = 7.2$); 3.28 (т, 2H, 8- CH_2 , $J = 7.4$); 3.43 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.73 (м, 4H, $O(CH_2)_2$), 4.26 (к, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 6.35 (уш, 2H, NH_2).

Этиловый эфир 1-амино-5-пирролидино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоновой кислоты (4c). Выход 76%, т. пл. 152-154°C, R_f 0.51. Найдено, %: C 62.63; H 6.86; N 12.34; S 9.33. $C_{18}H_{23}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 62.58; H 6.71; N 12.16; S 9.48. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.36 (т, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 1.66 (м, 2H, 7- CH_2); 1.75 (м, 2H, 8- CH_2); 1.89 (м, 4H, 2 CH_2); 2.64 (т, 2H, 6- CH_2 , $J = 5.9$); 3.22 (т, 2H, 9- CH_2 , $J = 6.4$); 3.53 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 4.23 (к, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 6.53 (уш, 2H, NH_2).

Синтез соединения **4d** приведен в работе [7].

Общая методика получения соединений 5a-d. Смесь 0.01 моля соединения **4a-d** и 30 мл формамида кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА.

4-Пирролидино-2,3,7,8-тетрагидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-7-он (5a). Выход 84%, т. пл. >360°C, R_f 0.61. Найдено, %: С 61.39; Н 5.24; N 18.02; S 10.14. C₁₆H₁₆N₄OS. Вычислено, %: С 61.52; Н 5.16; N 17.93; S 10.26. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3470 (NH); 1650(CO); 1580(C=C_{ар}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.90 (м, 4H, 2CH₂); 2.07 (м, 2H, 2-CH₂); 3.21 (м, 2H, 3-CH₂); 3.28 (м, 2H, 1-CH₂); 3.70 (м, 4H, N(CH₂)₂); 8.20 (с, 1H, CH); 12.50 (уш, 1H, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 312 (M⁺) (62), 285 (11), 283 (100), 269 (20), 243 (32), 242 (13).

4-Морфолино-2,3,7,8-тетрагидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-7-он (5b). Выход 91%, т. пл. >360°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 58.44; Н 4.72; N 17.12; S 9.65. C₁₆H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 58.52; Н 4.91; N 17.06; S 9.76. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.19 (м, 2H, 2-CH₂); 2.97 (т, 2H, 3-CH₂, J = 7.2); 3.41 (т, 2H, 1-CH₂, J = 7.4); 3.52 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂), 8.02 (с, 1H, CH); 12.47 (уш, 1H, NH).

5-Пирролидино-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин-8-он (5c). Выход 87%, т. пл. 322-325°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 62.41; Н 5.71; N 17.23; S 9.75. C₁₇H₁₈N₄OS. Вычислено, %: С 62.55; Н 5.56; N 17.16; S 9.82. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.73 (м, 2H, 3-CH₂); 1.87 (м, 2H, 2-CH₂); 1.94 (м, 4H, 2CH₂); 2.71 (т, 2H, 4-CH₂, J = 5.8); 3.47 (м, 2H, 1-CH₂, J = 6.4); 3.58 (м, 4H, N(CH₂)₂); 7.98 (с, 1H, CH); 12.38 (уш, 1H, NH).

5-Пиперидино-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин-8-он (5d). Выход 92%, т. пл. >360°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 63.35; Н 5.68; N 16.32; S 9.54. C₁₈H₂₀N₄OS. Вычислено, %: С 63.51; Н 5.92; N 16.46; S 9.42. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.72-1.90 (м, 10H, 5CH₂); 2.69 (т, 2H, 4-CH₂, J = 6.4); 3.16 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.50 (т, 2H, 1-CH₂, J = 6.4); 7.97 (с, 1H, CH); 12.40 (уш, 1H, NH).

ՊԻՐՐՈԼԻԴԻՆ[3',2':4,5]ԹԻԵՆՈ[3,2-d]ՊԻՐԻԴԻՆ[4',5']ԵՎ ԿՈՆԴԵՆՍԱԾ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱԿՅԱՆ, Շ. Շ. ԴԱՇՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ

Մշակվել է նոր կոնդենսված համակարգերի՝ ցիկլոպենտա[4',5']պիրիդո[3',2':4,5] թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների և պիրիմիդո[4',5':4,5]թիենո[2,3-c]իզոխինոլինների ածանցյալների սինթեզի մեթոդ: Սինթեզը ներառում է չորս փուլ: Որպես ելանյութեր ծառայել են ցիկլոպենտանի և ցիկլոհեքսանի հետ կոնդենսված թիոպիրանթիոնների ածանցյալները: Վերջիններս փոխազդեցության մեջ են դրվել պիրոլիդինի, մորֆոլինի և պիպերիդինի հետ: Վերախմբավորման արդյունքում ստացվել են կոնդենսված պիրիդիններ, որոնք հետագայում փոխարկվել են թիենո[2,3-b]պիրիդինների և պիրիդո[3',2':4,5]թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների ածանցյալների:

SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF CONDENSED PYRIDO[3',2':4,5]THIENO[3,2-d]PYRIMIDINES

^a E. G. PARONIKYAN, ^a A. S. NORAVYAN, ^a Sh. Sh. DASHYAN and ^b N. S. MINASYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

^a A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

^b Molecule Structure Research Centre NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: Shdashyan@gmail.com

A four stage method for synthesis of new derivatives of condensed systems cyclopenta[4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines and pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]isoquinolines was developed. As initial compounds derivatives of thiopyranthiones condensed with cyclopentane and cyclohexane were used. By the reactions of resulted compounds with pyrrolidine, morpholine and piperidine and followed rearrangement condensed pyridines were obtained. The latter were subsequently converted into derivatives of thieno[2,3-b]pyridines and pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Buchanan J.G., Craven D. A., Wightman R.H., Harnden M.R.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1991, p. 195.
- [2] *Chakrabort A.K., Gopalakrishnan B., Sobia M.E., Malde A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, v. 13(8), p. 1403
- [3] *Taltavull J., Cracia J., Gavalda A., Anders H., Cordoba M., Miralpeix M., Viletla D., Beleta J., Ryder H., Pages L.* // J. Med. Chem., 2010, v. 53(19), p. 6912.
- [4] *Gewald K.* // J. Prakt. Chem., 1966, B. 31(3-4), s. 205.
- [5] *Gewald K., Hentschel M., Illigen U.* // J. Prakt. Chem., 1974, B. 316(6), s. 1030.
- [6] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Овакимян Д.А., Тер-Захарян Ю.З.* // Хим.-фарм. ж., 1993, 11, с. 29 [Pharm. Chem. J., 1993, 27(11), 759].
- [7] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №4, с. 67.