ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении **70, №3, 2017** Chemical Journal of Armenia

УДК 547.816:547.859:547.834+615.213

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ ТИЕНО[2,3-b]ТИОПИРАНО[3,4-e]ПИРИДИНА

В. В. ДАБАЕВА и М. Р. БАГДАСАРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: valya.dabayeva@mail.ru

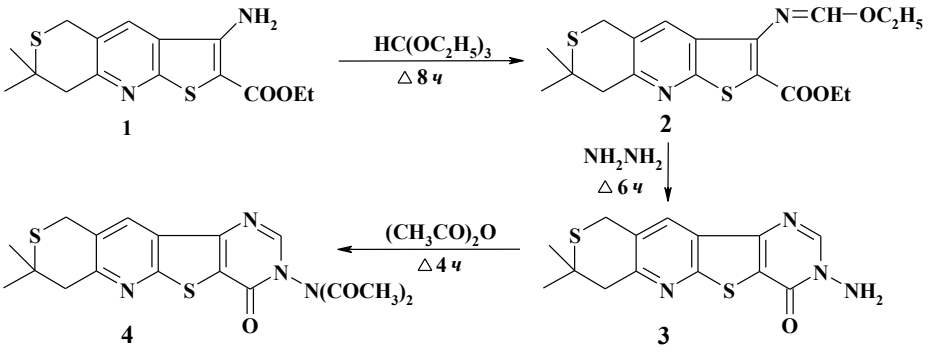
Поступило 2 II 2017

Разработаны доступные методы синтеза новых конденсированных производных тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридина. Изучены реакции конденсации 3-амино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридина с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты, а также различными изотиоцианатами. Исследованы условия азидотетразольного превращения, а также синтеза изомерных триазоло[4,3-*c*]- и [1,5-*c*]пиримидинов.

Библ. ссылок 6.

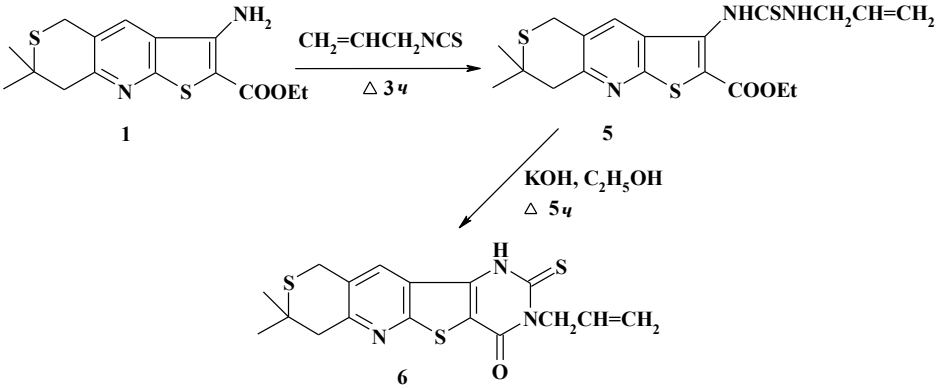
Необходимость продолжения исследований в области синтеза новых производных тиено[3,2-*d*]пиримидинов обусловлена широким спектром их биологической активности, о чем свидетельствуют литературные данные [1-3]. В качестве исходного соединения для последующих синтезов использован 3-амино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридин (**1**) [4].

Взаимодействием последнего с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты синтезировано 2-этоксиметиленпроизводное **2**, кипячение которого с гидратом гидразина привело к циклизации с образованием 3-амино-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-тиопирано-[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (**3**). В последнем обращает на себя внимание легкость ацилирования аминогруппы ангидридом уксусной кислоты.



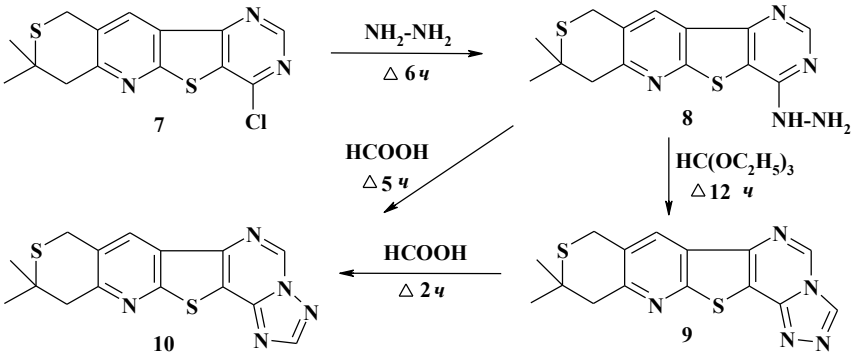
1 2 3 4

Попытки конденсации аминоэфира **1** с различными изотиоцианатами оказались безуспешными. Нам удалось синтезировать лишь соответствующее 3-аллилизотиоуреидопроизводное **5**, которое в водно-спиртовом растворе едкого кали подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 3-аллил-8,8-диметил-2-тиооксо-2,3,7,10-тетрагидро-8*H*-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она (**6**).



1 5 6

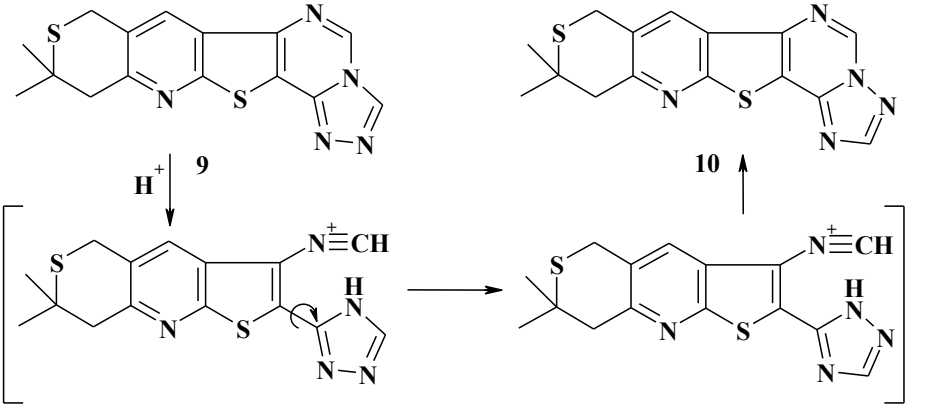
В результате взаимодействия ранее полученного хлорпроизводного **7** [5] с гидратом гидразина получено 4-гидразинопроизводное **8**. Изучено поведение последнего при кипячении с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты и муравьиной кислотой. Как и предполагалось [6], в первом случае образуется 10,10-диметил-10,11-дигидро-8*H*-тиопирано[3'', 4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин (**9**), а во втором — соответствующий [1,5-*c*]изомер **10**.



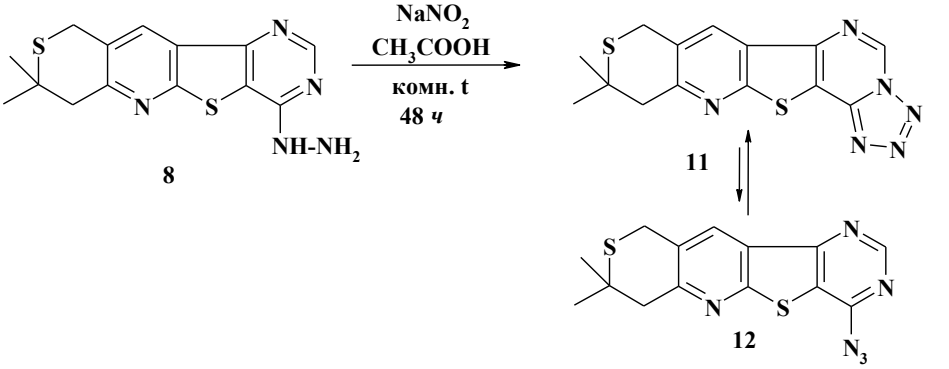
7 8 9 10

О различии в их строении свидетельствуют данные спектров ЯМР ^{1}H. Сигнал триазольного протона соединения **9** находится в более слабом поле (9,32 м.д.) по сравнению с триазольным протоном соединения **10** (8,35 м.д.), что, вероятно, связано с экранирующим эффектом магнитной анизотропии пиримидинового цикла [6].

Кроме того, изомер **9** имеет более высокую температуру плавления. В то же время установлено, что при кипячении триазоло[4,3-*c*]пиримидина **9** в муравьиной кислоте получается [1,5-*c*] изомер **10**, что свидетельствует о том, что первоначально образуется соединение **9**, которое впоследствии под действием кислоты перегруппировывается по Димроту с разрывом связи C-N пиримидинового цикла и обращением триазольного кольца в изомер **10**.



Обработка гидразинопроизводного **8** водным раствором нитрита натрия в присутствии уксусной кислоты привела к тетразолопиримидину **11**.



В спектре ЯМР ^{1}H последнего обнаружен однопротонный синглет пиримидиновой CH группы тетразола **11** в области 10.20 м.д., а для азида 12 — в области 8.95 м.д., причем последний присутствует лишь в растворе в равновесном состоянии с тетразолом в соотношении 1:4. В то же время данные ИК спектра, в котором отсутствует сигнал в об-

ласти 2100-2200 *см*$^{-1}$, свидетельствуют о том, что полученное соединение в кристаллическом состоянии существует только в виде тетразольного таутомера **11**.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H – на приборе "Varian Mercury 300" в ДМСО-d_6, рабочая частота 300 *МГц*, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проводили на приборе "Elemental Analyzer Euro EA 3000". Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Boetius". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254". Проявитель – пары йода.

7,7-Диметил-2-этоксикарбонил-3-этоксиметиленимино-7,8-дигидро-5*H*-тиопирано[3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пиридин (2). Смесь 3.2 *г* (0.01 *моля*) аминоэфира **1** и 15 *мл* триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят в течение 8 *ч*. Затем избыток ортоформиата отгоняют, к остатку добавляют 20 *мл* воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.3 *г* (62%), т.пл. 132-133°С. R_f 0.68 (этилацетат-гексан, 1:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1540, 1560, 1630 (аром., C=C, C=N), 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.15-1.59 м [12H, $CHOCH_2\underline{CH_3}$), $COOCH_2\underline{CH_3}$, $(CH_3)_2$], 3.19 с (2H,CH_2), 4.10 с (2H, SCH_2), 4.19-4.69 м (4H, OCH_2, $CHO\underline{CH_2}$), 7.80 с (1H, =CH), 7.92 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 57.10; H 5.57; N 7.32; S 17.05. $C_{18}H_{22}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C 57.12; H 5.86; N 7.40; S 16.94.

3-Амино-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-тиопирано[3",4":5',6']пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (3). Смесь 3.8 *г* (0.01 *моля*) соединения **2** и 10 *мл* гидрата гидразина кипятят 6 *ч*. Затем смесь охлаждают, добавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.1 *г* (65%), т. пл. 241-242°С. R_f 0.48 (пиридин-бутанол, 1:3). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1680 (C=O), 3260, 3300, 3410 (NH_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40 с [6H, $(CH_3)_2$], 3.20 с (2H,CH_2), 4.10 с (2H, SCH_2), 7.11-8.28 м (9H, N=CH, NH_2CH, C_6H_5). Найдено, %: C 52.93; H 4.33; N 17.75; S 20.10. $C_{14}H_{14}N_4OS$. Вычислено, %: C 52.81; H 4.43; N 17.60; S 20.14.

3-Диацетил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (4). Смесь 3.1 *г* (0.01 *моля*) соединения **3** и 25 *мл* ангидрида уксусной кислоты кипятят в течение 4 *ч*. Затем избыток ангидрида отгоняют и к остатку добавляют этанол. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом, перекристаллизовывают из пиридина. Выход 2.5 *г* (62%), т. пл. 193-194°С. R_f 0.51 (пиридин-бутанол, 1:4). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1620 (C=N, сопр.), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.23-1.58 м [9H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $(CH_3)_2$], 3.18 с (2H, CH_2), 3.95 с (2H, SCH_2), 4.03 м (2H, *J*=5.8, $NH\underline{CH_2}$), 4.30 к (2H, *J*=6.0, $O\underline{CH_2}CH_3$), 4.96-6.23 м (3H, $CH=CH_2$), 6.93 м (1H,

NHCH$_2$), 8.40 с (1H, =CH), 11.90 с (1H,NH). Найдено, %: C 53.64; H 4.80; N 13.65; S 15.73. $C_{18}H_{18}N_4O_3S_2$. Вычислено, %: C 53.71; H 4.51; N 13.92; S 15.93.

3-Аллилизотиоуреидо-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридин (5). Смесь 3.2 *г* (0.01 *моля*) аминоэфира **1** и 10 *мл* аллилизотиоцианата кипятят в течение 3 *ч*. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 30 *мл* этилового эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, метанолом, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.9 *г* (44%), т. пл. 196-197°C. R_f 0.63 (этилацетат-петролейный эфир, 1:3). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1680 (C=O), 3200-3400 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.28 т (3H, *J*=6.0, OCH$_2$CH$_3$), 1.41 с [6H, (CH$_3$)$_2$], 3.19 с (2H, CH$_2$), 4.03 м (2H, NHCH$_2$), 4.10 с (2H, SCH$_2$), 4.23 к (2H, *J*=6.0, OCH$_2$CH$_3$), 4.96-6.23 м (3H, CH=CH$_2$), 6.93 м (1H, NHCH$_2$), 8.52 с (1H, =CH). Найдено, %: C 54.21; H 5.64; N 10.20; S 22.49. $C_{19}H_{23}N_3O_2S_3$. Вычислено, %: C 54.13; H 5.50; N 9.97; S 22.82.

3-Аллил-8,8-диметил-2-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8*H*-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(1*H*)-он (6). Смесь 4.1 *г* (0.01 *моля*) соединения **5** и 1.3 *г* (0.02 *моля*) гидрооксида калия в 40 *мл* 50% этилового спирта кипятят в течение 5 *ч*. После охлаждения реакционную смесь нейтрализуют уксусной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.7 *г* (71%), т. пл. 275-276°C. R_f 0.49 (пиридин-бутанол, 1:4). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1710 (C=O), 3205 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40 с [6H, (CH$_3$)$_2$], 3.20 с (2H, CH$_2$), 4.10 с (2H, SCH$_2$), 5.00 уш.д. (2H, NCH$_2$), 5.15-6.35 м (3H, CH=CH$_2$), 8.48 с (1H, NH), 8.60 с (1H, =CH). Найдено, %: C 54.66; H 4.21; N 11.38; S 25.20. $C_{17}H_{17}N_3OS_3$. Вычислено, %: C 54.37; H 4.56; N 11.19; S 25.62.

4-Гидразино-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин (8). Смесь 3.2 *г* (0.01 *моля*) соединения **7** в 10 *мл* концентрированного гидрата гидразина кипятят в течение 6 *ч*. После удаления избытка гидразина к остатку добавляют 20 *мл* воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.2 *г* (69%), т.пл. 245-246°C. R_f 0.51 (пиридин-бутанол, 1:2). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1580, 1600 (C=C, аром.), 3260, 3320 (NH, NH$_2$). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 с (6H, 2CH$_3$), 3.20 с (2H, CH$_2$), 3.50 ш. (2H, NH$_2$), 4.07 с (2H, SCH$_2$), 8.80 с (1H, =CH), 9.11 с (1H, N=CHN), 9.07 ш. (1H, NH). Найдено, %: C 52.63; H 4.82; N 21.85; S 20.29. $C_{14}H_{15}N_5S_2$. Вычислено, %: C 52.97; H 4.76; N 22.06; S 20.20.

10,10-Диметил-10,11-дигидро-8*H*-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин (9). Смесь 3.2 *г* (0.01 *моля*) соединения **8** в 50 *мл* триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят в течение 12 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровы-

вают, промывают водой и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (2:1). Выход 2.4 *г* (75%), т.пл. 320-321°C. R_f 0.52 (пиридин-бутанол, 1:2). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1580 (C=C, аром.), 1600 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.29 с (6H, $2CH_3$), 3.07 с (2H, CH_2), 3.91 с (2H, SCH_2), 8.31 с (1H, =CH), 9.30 с (1H, N=CHN), 9.32 с (1H, $CH_{триаз.}$). Найдено, %: C 55.25; H 4.16; N 21.19; S 19.60. $C_{15}H_{13}N_2S_2$. Вычислено, %: C 55.02; H 4.00; N 21.39; S 19.59.

10,10-Диметил-10,11-дигидро-8*H*-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин (10). **Метод А**. Смесь 3.2 *г* (0.01 *моля*) соединения **8** и 70 *мл* муравьиной кислоты кипятят 5 *ч*. Затем избыток растворителя отгоняют и остаток нейтрализуют водным раствором гидроксида калия. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из раствора хлороформ-этанол (2:1). Выход 2.5 *г* (77%), т.пл. 260-261°C. R_f 0.55 (пиридин-бутанол, 1:2). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1580 (C=C, аром.), 1600 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.29 с (6H, $2CH_3$), 3.07 с (2H, CH_2), 3.92 с (2H, SCH_2), 8.30 с (1H, =CH), 8.35 с (1H, $CH_{триаз.}$), 9.40 с (1H, N=CHN). Найдено, %: C 55.10; H 4.25; N 21.25; S 19.73. $C_{15}H_{13}N_2S_2$. Вычислено, %: C 55.02; H 4.00; N 21.39; S 19.59.

Метод Б. Смесь 3.3 *г* (0.01 *моля*) соединения **9** и 10 *мл* муравьиной кислоты нагревают при 50-60°C в течение 2 *ч*. Реакционную смесь нейтрализуют водным раствором гидроксида калия, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из пиридина. Выход 1.2 *г* (48%).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-8*H*-тетразоло[1,5-*c*]тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин (11). К суспензии 3.2 *г* (0.01 *моля*) соединения **8** в 70 *мл* уксусной кислоты по порциям добавляют раствор нитрита натрия, приготовленный растворением 5 *г* нитрита натрия в 25 *мл* воды. Реакционную смесь, периодически перемешивая, оставляют на 48 *ч* при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМСО. Выход 3.1 *г* (95%), т.пл. 245-246°C. R_f 0.62 (пиридин-бутанол, 1:3). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1110 (тетр.), 1620 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.28 с (1.2 H) и 1.36 с (4.8 H, $2CH_3$), 3.07 с (0.4 H) и 3.11 с (1.6 H, CH_2), 3.91 с (0.4 H) и 3.94 с (1.6 H, OCH_2), 8.28 с (0.2 H) и 8.37 с (0.8 H, =CH), 8.95 с (0.2 H) и 10.20 с (0.8 H, N=CH). Найдено, %: C 51.32; H 3.48; N 25.68; S 19.65. $C_{14}H_{12}N_6S_2$. Вычислено, %: C 51.20; H 3.68; N 25.59; S 19.53.

ՆՈՐ ԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ԹԻԵՆՈ[3,2-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԹԻԵՆՈ[2,3-b]ԹԻՈՊԻՐԱՆ[3,4-e]ՊԻՐԻԴԻՆԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Վ. Վ. ԴԱԲԱԵՎԱ և Մ. Ռ. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ

Առաջարկվել է պիրիմիդինային, օքսազինային, տրիազոլային ցիկլերով կոնդենսված նոր թիենո[2,3-b]թիոպիրանո[3,4-c]պիրիդինների ածանցյալների հարմար սինթեզի մեթոդ: Իրականացվել է Դիմրոտի վերախմբավորում կոնդենսված տրիազոլո[4,3-c]պիրի-

միդիններից համապատասխան [1,5-c] իզոմերի՝ թթվային միջավայրում: Ապացուցվել է, որ կախված առաջնային ամինի կառուցվածքից ռեակցիան կարող է ուղեկցվել օքսազինային օղակի բացումով՝ հետագա ցիկլացմաբ, կամ կանգ առնել առաջին փուլում:

SYNTHESIS OF NEW CONDENSED DERIVATIVES OF THIENO[3,2-d]PYRIMIDINE ON THE BASIS OF THIENO[2,3-b]THIOPYRANO[3,4-e]PYRIDINE

V. V. DABAEVA and M. R. BAGHDASARYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: valya.dabayeva@mail.ru

The new convenient methods for the synthesis of new thieno[2,3-b]thiopyrano [3,4-e]pyridine derivatives with the condensed pyrimidine, oxazine, triazole cycles have been developed. The Dimroth rearrangement of condensed triazolo[4,3-c]pyrimidine in the acidic environment into the corresponding [1,5-c] isomer has been realized. It has been shown that depending on the structure of primary amine the reaction can be accompanied by the disclosure of an oxazine cycle with the subsequent cyclization, or can be stopped at the first stage.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Munchhof M.J., Sobolev-Jaynes S.B.* // PCT Int.WO 99, 1999, 24, 440; Chem.Abstr., 1999, 131, 5266 z.
[2] *Buchanan J.G., Graven D.A., Wighmtan R.H., Harnden M.* // J.Chem.Soc. Perkin Trans., 1, 1991, 195.
[3] *Webber L.G.* / African Patent 72, 02, 648 (1979); Chem.Abstr., 1980, 92, 35997g.
[4] *Дабаева В.В., Норавян А.С., Мадакян В.Н.* // ХГС, 1997, т. 33, с. 665. [Chem. Heterocycle. Compd., 1997, v. 33, p.741].
[5] *Дабаева В.В., Багдасарян М.Р.* // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №4, с. 525.
[6] *Ионин Б.И., Ершов Б.А.* ЯМР-спектроскопия в орг.химии / под ред. Э.ТЛипмаа, Л., Химия, 1967, с. 69.