

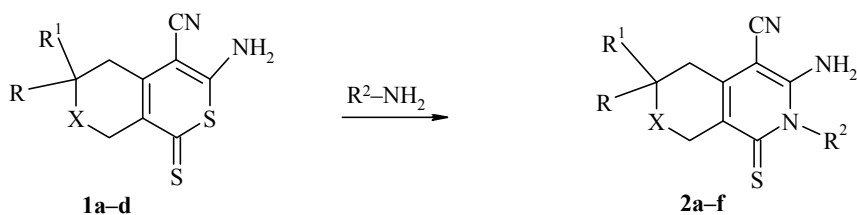
Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, А. С. Арутюнян*

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ И ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Разработаны методы синтеза новых производных пирано[3,4-*c*]пиридинов, 2,7-нафтиридинов и конденсированных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов на основе конденсированных тиопирантионов.

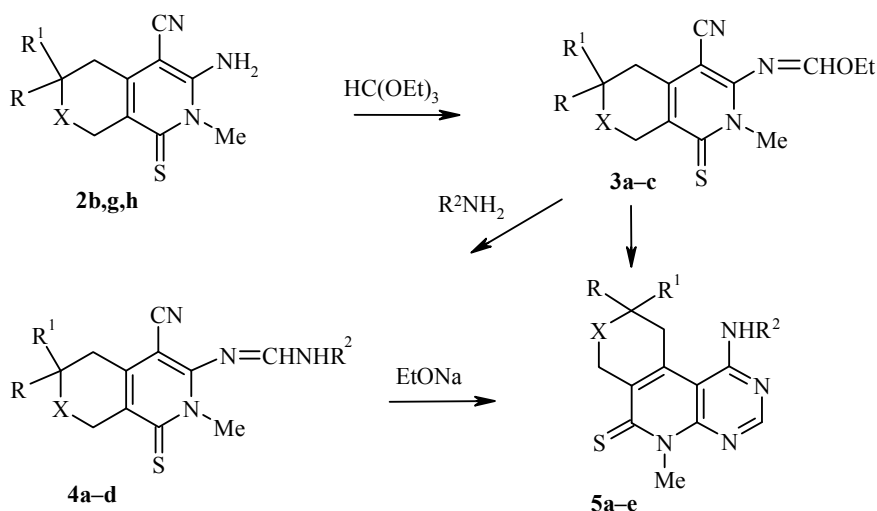
Ключевые слова: 2,7-нафтиридины, пирано[3,4-*c*]пиридины, пиридо[2,3-*d*]пиримидины, тиопирантион, циклизация.

Производные пиранопиридинов и изохинолинов проявляют антибактериальное действие [1], а 2,7-нафтиридины являются ингибиторами фосфодиэстеразы [2]. С целью поиска биологически активных соединений в настоящей работе осуществлён синтез новых производных конденсированных пиридинов (пиранопиридинов, 2,7-нафтиридинов, изохинолинов, пиридо[2,3-*d*]пиримидинов). Для получения указанных соединений нами была расширена область применения описанной ранее рециклизации пирано(пиридо)[3,4-*c*]тиопиран-1-тионов в пирано[3,4-*c*]пиридины и 2,7-нафтиридины [3]. Так, взаимодействием известных конденсированных тиопирантионов **1a–d** [4, 5] с гидразингидратом или метиламином были синтезированы соответствующие пиридинтионы **2a–f**.



1a, 2a,b X = O, R = Me, R¹ = Et; **1b, 2c,d** X = NMe, R = R¹ = H; **1c, 2e** X = O, R = Pr-*i*, R¹ = H; **1d, 2f** X = NCH₂Ph, R = R¹ = H; **2 a,c** R² = NH₂; **b,d–f** R² = Me

Взаимодействием полученного соединения **2b**, а также описанных ранее пиридинтионов **2g,h** [3, 6] с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты синтезированы этоксиметилиденаминопроизводные тетрагидро-1H-пирано[3,4-*c*]пиридина **3a,c** и гексагидроизохинолина **3b**. Соединения **3a–c** действием аммиака превращены в соответствующие аминокислотные производные **4a–c**, а из соединения **3c** и метиламина получено также



2b, 3a-5a X = O, R = Me, R¹ = Et; **2g, 3b-5b** X = CH₂, R = R¹ = H;
2h, 3c, 4c,d, 5c,d,e X = O, R = R¹ = Me; **4, 5 a-c** R² = H, **d** R² = Me; **5e** R² = NH₂

метиламинопроизводное **4d**. Циклизация производных **4a-d** с помощью этилата натрия привела к конденсированным 1-амино(аминометил)пиридо[2,3-*d*]пиримидинам **5a-d**. Следует отметить, что из соединения **3c** и гидразингидрата сразу образовалось 1-гидразинопериодическое промежуточное соединение **4e** выделено не было.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа (см. таблицу), а также данными ИК и ЯМР ¹H спектров (см. экспериментальную часть).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury 300VX (300 МГц), растворитель ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе MX-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов и энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Чистота соединений контролировалась с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в системах: этанол-хлороформ, 1:2 (**2a,c**), этанол-хлороформ, 1:1 (**2b,d-f**), ацетон-гексан, 1:1 (**3a-c**), бутанол-уксусная кислота-вода, 4:2:5 (**4a-d, 5a-e**).

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

6,7-Диамино-3-метил-3-этил-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-*c*]-пиридин-5-карбонитрил (2a), 2,3-диамино-7-метил-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидро-2,7-нафтиридин-4-карбонитрил (2c) (общая методика). Смесь 5 ммоль соединения **1a** или **1b** и 10 мл 80% водного раствора гидразингидрата выдерживают на кипящей водяной бане 4 ч. К охлажденной реакционной массе прибавляют 50 мл воды, образовавшиеся кристаллы соответствующего продукта отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из диоксана.

ИК спектр соединения **2a** или **2c** (основные данные спектров идентичны) ν , см⁻¹:

1223

3150–3460 (NH₂), 2220 (CN), 1580–1590 (C=C Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц):
 соединение **2a** – 0.96 (3H, т, J = 7.4, CH₂CH₃); 1.18 (3H, с, CH₃); 1.50 (1H, д, κ, ²J₁ = 14.0, ³J₂ = 7.4, CH₂CH₃); 1.62 (1H, д, κ, ²J₁ = 14.0, ³J₂ = 7.4, CH₂CH₃); 2.42 (1H, д, ²J = 17.2, CH₂); 2.52 (1H, д, ²J = 17.2, CH₂); 4.35 (1H, д, ²J = 16.2, OCH₂); 4.40 (1H, д, ²J = 16.2, OCH₂); 6.45 (2H, с, NNH₂); 7.45 (2H, ш. с, NH₂); соединение **2c** – 2.44 (3H, с, CH₃); 2.61 (2H, т, ³J = 5.8, CH₂); 2.75 (2H, т, ³J = 5.8, NCH₂CH₂); 3.36 (2H, с, NCH₂); 6.50 (2H, с, NNH₂); 7.36 (2H, ш. с, NH₂).

Физико-химические характеристики соединений 2–5

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | | Т. пл., °C | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|-------------|--------------|--------------|------------|----------|
| | | C | H | N | S | | |
| 2a | C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS | <u>54.39</u> | <u>6.21</u> | <u>21.28</u> | <u>12.21</u> | 232–234 | 56.8 |
| | | 54.52 | 6.10 | 21.19 | 12.13 | | |
| 2b | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ OS | <u>59.42</u> | <u>6.22</u> | <u>15.84</u> | <u>12.23</u> | 220–222 | 63.5 |
| | | 59.29 | 6.51 | 15.95 | 12.18 | | |
| 2c | C ₁₀ H ₁₃ N ₅ S | <u>51.24</u> | <u>5.43</u> | <u>29.92</u> | <u>13.51</u> | 240–243 | 64.1 |
| | | 51.04 | 5.57 | 29.76 | 13.63 | | |
| 2d | C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S | <u>56.21</u> | <u>6.18</u> | <u>24.02</u> | <u>13.60</u> | 221–224 | 66.7 |
| | | 56.38 | 6.02 | 23.91 | 13.69 | | |
| 2e | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ OS | <u>59.04</u> | <u>6.70</u> | <u>16.08</u> | <u>12.07</u> | 208–210 | 67.6 |
| | | 59.29 | 6.51 | 15.95 | 12.18 | | |
| 2f | C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S | <u>65.92</u> | <u>5.70</u> | <u>18.19</u> | <u>10.26</u> | 228–229 | 60.3 |
| | | 65.78 | 5.84 | 18.05 | 10.33 | | |
| 3a | C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S | <u>60.31</u> | <u>6.84</u> | <u>13.03</u> | <u>10.24</u> | 105–107 | 69.4 |
| | | 60.16 | 6.63 | 13.15 | 10.04 | | |
| 3b | C ₁₄ H ₁₇ N ₃ OS | <u>61.25</u> | <u>6.07</u> | <u>15.38</u> | <u>11.41</u> | 109–110 | 70.4 |
| | | 61.06 | 6.22 | 15.26 | 11.64 | | |
| 3c | C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S | <u>58.72</u> | <u>6.42</u> | <u>13.54</u> | <u>10.61</u> | 127–128 | 71.2 |
| | | 58.99 | 6.27 | 13.76 | 10.50 | | |
| 4a | C ₁₄ H ₁₈ N ₄ OS | <u>58.11</u> | <u>6.02</u> | <u>19.41</u> | <u>11.19</u> | 237–239 | 72.1 |
| | | 57.91 | 6.25 | 19.29 | 11.04 | | |
| 4b | C ₁₂ H ₁₄ N ₄ S | <u>58.74</u> | <u>5.58</u> | <u>22.88</u> | <u>12.89</u> | 256–257 | 65.1 |
| | | 58.51 | 5.73 | 22.74 | 13.02 | | |
| 4c | C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS | <u>56.69</u> | <u>6.03</u> | <u>20.12</u> | <u>11.69</u> | 240–241 | 69.1 |
| | | 56.50 | 5.84 | 20.27 | 11.60 | | |
| 4d | C ₁₄ H ₁₈ N ₄ OS | <u>57.81</u> | <u>6.37</u> | <u>19.08</u> | <u>10.95</u> | 242–244 | 65.7 |
| | | 57.91 | 6.25 | 19.29 | 11.04 | | |
| 5a | C ₁₄ H ₁₈ N ₄ OS | <u>58.05</u> | <u>6.01</u> | <u>19.36</u> | <u>11.19</u> | 251–253 | 70.1 |
| | | 57.91 | 6.25 | 19.29 | 11.04 | | |
| 5b | C ₁₂ H ₁₄ N ₄ S | <u>58.78</u> | <u>5.85</u> | <u>22.94</u> | <u>13.11</u> | 292–294 | 72.4 |
| | | 58.51 | 5.73 | 22.74 | 13.02 | | |
| 5c | C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS | <u>56.63</u> | <u>6.05</u> | <u>20.02</u> | <u>11.47</u> | 270–272 | 74.1 |
| | | 56.50 | 5.84 | 20.27 | 11.60 | | |
| 5d | C ₁₄ H ₁₈ N ₄ OS | <u>57.72</u> | <u>6.14</u> | <u>19.12</u> | <u>10.88</u> | 259–262 | 70.2 |
| | | 57.91 | 6.25 | 19.29 | 11.04 | | |
| 5e | C ₁₃ H ₁₇ N ₅ OS | <u>53.43</u> | <u>6.01</u> | <u>24.21</u> | <u>11.18</u> | 254–256 | 71.3 |
| | | 53.59 | 5.88 | 24.04 | 11.00 | | |

6-Амино-3,7-диметил-8-тиоксо-3-этил- (2b) и 6-амино-3-изопропил-7-ме-

тил-8-тиоксо-1,2,7,8-тетрагидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (**2e**), 3-амино-2,7-диметил- (**2d**) и 3-амино-7-бензил-2-метил-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидро-2,7-нафтиридин-4-карбонитрил (**2f**) (общая методика). Смесь 5 ммоль соединения **1a,c,d** или **1f** и 20 мл 25% водного раствора метиламина выдерживают 5 ч при 70–80 °С. К охлажденной массе прибавляют 50 мл воды, образовавшиеся кристаллы продукта **2b,d,e** или **2f**, соответственно, отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр соединений **2b,d–f**, ν , см^{-1} : 3190–3450 (NH_2), 2220 (CN), 1600 ($\text{C}=\text{C}$ Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): соединение **2b** – 0.96 (3H, т, $^3J = 7.4$, CH_2CH_3); 1.17 (3H, с, CH_3); 1.50 (1H, м) и 1.59 (1H, м, CH_2CH_3); 2.39 (1H, д, $^2J = 17.3$, CH_2); 2.49 (1H, д, $^2J = 17.3$, CH_2); 3.94 (3H, с, NCH_3); 4.32 (1H, д, $^2J = 16.4$, OCH_2); 4.38 (1H, д, $^2J = 16.4$, OCH_2); 7.43 (2H, ш. с, NH_2); соединение **2d** – 2.40 (3H, с, NCH_3); 2.54 (2H, т, $^3J = 5.8$, CH_2); 2.70 (2H, т, $^3J = 5.8$, NCH_2CH_2); 3.30 (2H, с, NCH_2); 3.95 (3H, с, NCH_3); 7.36 (2H, ш. с, NH_2); соединение **2e** – 1.00 (3H, д, $^3J = 6.1$, CH_3); 1.02 (3H, д, $^3J = 6.1$, CH_3); 1.78 (1H, м, CH); 2.43 (1H, д, д, $^2J_1 = 17.0$, $^2J_2 = 10.1$, CH_2); 2.52 (1H, м, CH_2); 3.19 (1H, м, OCH); 3.93 (3H, с, NCH_3); 4.18 (1H, д, $^2J = 15.7$, OCH_2); 4.71 (1H, д, $^2J = 15.7$, OCH_2); 7.43 (2H, ш. с, NH_2); соединение **2f** – 2.58 (2H, т, $^3J = .6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.69 (2H, т, $^3J = 5.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.45 (2H, с, NCH_2); 3.68 (2H, с, NCH_2); 3.95 (3H, с, NCH_3); 7.17–7.33 (5H, м, C_6H_5); 7.36 (2H, ш. с, NH_2).

3,7-Диметил-8-тиоксо-3-этил- (**3a**) и 3,3,7-триметил-8-тиоксо-6-[(*E*)-(этоксиметилиден)амино]-3,4,7,8-тетрагидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (**3c**), 2-метил-1-тиоксо-3-[(*E*)-(этоксиметилиден)амино]-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (**3b**) (общая методика). Смесь 5 ммоль соединения **2b,g** или **2h** и 25 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 3 ч. Далее отгоняют излишек эфира досуха, к остатку прибавляют 10 мл гексана. Образовавшиеся кристаллы продукта **3a–c**, соответственно, отфильтровывают, промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из гексана. ИК спектр соединений **3a–c**, ν , см^{-1} : 2230 (CN), 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$ Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): соединение **3b** – 1.46 (3H, т, $^3J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.79 (4H, м, CH_2CH_2); 2.67 (2H, м, CH_2); 2.71 (2H, м, CH_2); 3.86 (3H, с, NCH_3); 4.48 (2H, к, $^3J = 7.1$, CH_2CH_3); 8.20 (1H, с, CH); соединение **3c** – 1.29 (6H, с, 2CH_3); 1.47 (3H, т, $^3J = 7.5$, CH_2CH_3); 2.61 (2H, с, CH_2); 3.83 (3H, с, NCH_3); 4.40–4.60 (4H, м, CH_2O , CH_2CH_3); 8.22 (1H, с, CHO).

6-[(*E*)-(Аминометилиден)амино]-3,7-диметил-8-тиоксо-3-этил- (**4a**), 6-[(*E*)-(аминометилиден)амино]-3,3,7-триметил-8-тиоксо- (**4c**) и 3,3,7-триметил-6-[(*E*)-(метиламинометилиден)амино]-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (**4d**), 3-[(*E*)-(аминометилиден)амино]-2-метил-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (**4b**) (общая методика). Смесь 5 ммоль соединения **3a,b** или **3c** и 20 мл 20% этанольного раствора метиламина выдерживают 48 ч при 20–22 °С. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр соединений **4a–d**, ν , см^{-1} : 3120–3440 (NH, NH_2), 2220 (CN), 1670 ($\text{C}=\text{N}$), 1580 ($\text{C}=\text{C}$ Ar).

1-Амино-5,9-диметил-9-этил- (**5a**), 1-амино-5,9,9-триметил- (**5c**), 5,9,9-триметил-1-метиламино- (**5d**) и 1-гидразино-5,9,9-триметил-5,6,9,10-тетрагидро-7Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-тион (**5e**), 1-амино-5-метил-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*c*]изохиолин-6-тион (**5b**) (общая методика). К раствору этилата натрия полученного из 1.12 г (5.2 ммоль) натрия и 20 мл абсолютного этанола, прибавляют 5 ммоль соединения **4a–d**. Смесь кипятят с обратным холодильником 20 мин. После охлаждения образовавшиеся кристаллы соответствующего продукта отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМСО. ИК спектр соединений **5a–d**, ν , см^{-1} : 3320–3500

(NH, NH₂), 1600–1610 (C=C Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): соединение **5a** – 0.96 (3H, т, ³J = 7.4, CH₂CH₃); 1.16 (3H, с, CH₃); 1.50 и 1.63 (1H, м и 1H, м, CH₂CH₃); 2.86 (1H, д, ²J = 17.3, CH₂); 3.03 (1H, д, ²J = 17.3, CH₂); 4.17 (3H, с, NCH₃); 4.53 (1H, д, ²J = 17.5, OCH₂); 4.61 (1H, д, ²J = 17.5, OCH₂); 7.24 (2H, ш. с, NH₂); 8.26 (1H, с, NCH); соединение **5b** – 1.69–1.85 (4H, м, CH₂CH₂); 2.80 (2H, т, ³J = 6.2, CH₂); 3.05 (2H, т, ³J = 6.2, CH₂); 4.19 (3H, с, NCH₃); 7.16 (2H, ш. с, NH₂); 8.23 (1H, с, NCH); соединение **5d** – 1.25 (6H, с, 2CH₃); 3.02 (3H, с, NCH₃); 3.04 (2H, с, CH₂); 4.18 (3H, с, NCH₃); 4.60 (2H, с, OCH₂); 7.06 (1H, ш. с, NH); 8.36 (1H, с, NCH). Масс-спектр соединения **5c**, m/z (I_{отн.}, %): 277 (15), 276 [M]⁺ (74), 261 (37), 260 (91), 243 (50).

1-Гидразино-5,9,9-триметил-5,7,9,10-тетрагидро-6H-пирано[4',3':4,5]пиридо- [2,3-d]пиримидин-6-тион (5e). Смесь 1.53 г (5 ммоль) соединения **3c**, 3 мл гидразингидрата и 15 мл этанола кипятят с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы продукта **5e** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМСО. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 292 (4), 291 [M]⁺ (30), 276 (38), 275 (47), 260 (62), 249 (100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Г. Пароникян, Г. В. Мирзоян, А. С. Норавян, Д. А. Авакимян, Ю. З. Тер-Захарян, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 11, 29 (1993).
2. T. Ukita, Y. Nakamura, A. Kubo, Y. Yamamoto, Y. Moritani, K. Saruta, T. Higashijima, J. Kotera, K. Fujishige, M. Takagi, K. Kikkawa, K. Omori, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2341 (2003).
3. Е. Г. Пароникян, Г. В. Мирзоян, А. С. Норавян, *Хим. журн. Армении*, **48**, № 3, 132 (1995).
4. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, *ХГС*, 914 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 799 (1999)].
5. K. Gewald, *J. Prakt. Chem.*, **31**, 209 (1966).
6. K. Gewald, M. Buchwalder, M. Peukert, *J. Prakt. Chem.*, **315**, 679 (1973).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НТЦ ОФХ
НАН Республики Армения,
Ереван 0014, Армения
e-mail: harutyunyan_arpi@mail.ru

Поступило 25.08.2009
После доработки 31.03.2010