

А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, А. А. Карапетян^а, М. С. Алексанян,
Ю. Т. Стручков^б

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТИЕНОПИРИМИДИНЫ

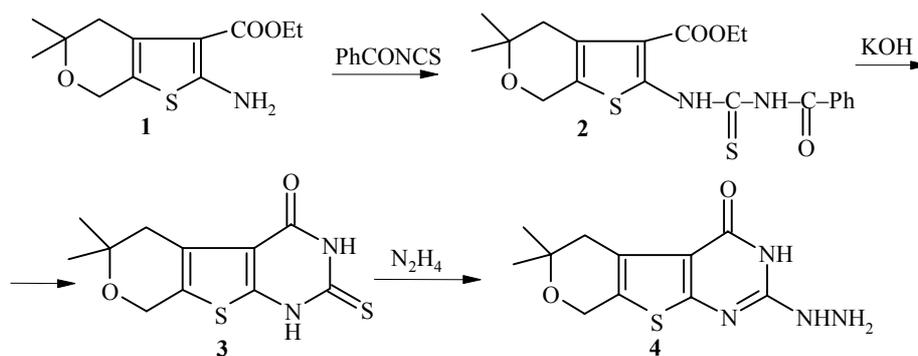
19*. ИЗУЧЕНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 2-ГИДРАЗИНО-6,6-ДИМЕТИЛ-5,6-ДИГИДРО-8Н-ПИРАНОТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНА

На основе 2-амино-5,5-диметил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-*c*]пирана осуществлен синтез нового конденсированного производного пирано[4',3':4,5]тиено[3.2-*e*]-триазоло[3,4-*b*]пиримидина.

Ключевые слова: пиран, пиримидин, тиенопиримидин, тиенопиран, тиофен.

В работе [2] сообщалось о синтезе 2-амино-5,5-диметил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-*c*]пирана (**1**), послужившего исходным соединением при разработке методов получения новых производных пиранотиенопиримидинового ряда, структура которых доказана методом РСА.

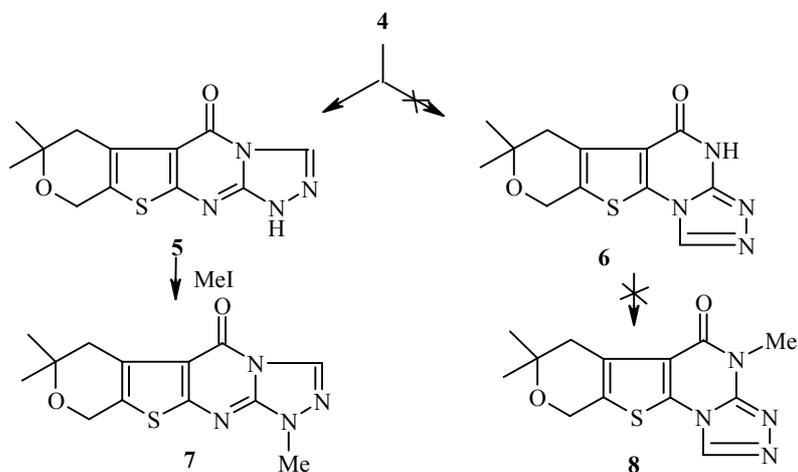
Взаимодействием соединения **1** [2] с бензоилизотиоцианатом получено соответствующее 2-*N'*-тиоуреидопроизводное **2**. При обработке последнего водно-спиртовым раствором гидроксида калия происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 6,6-диметил-2-тиоксо-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**3**), конденсация которого с концентрированным гидразингидратом приводит к соответствующему 2-гидразиномзамещенному **4**.



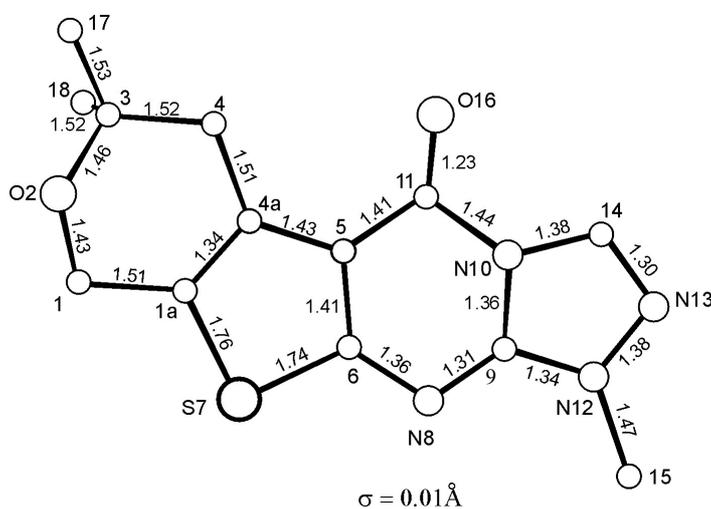
Гетероциклизацией соединения **4** с ортоэфиром муравьиной кислоты получен продукт, которому можно было бы приписать структуру **5** или **6**. Алкилированием этого продукта иодистым метилом было получено *N*-метилированное производное, рентгеноструктурное исследование которого показало, что его строение соответствует формуле **7**.

* Сообщение 18 см. [1].

Невысокая точность полученных данных РСА не дает возможности детально обсудить значение геометрических параметров, но позволяет однозначно решить задачу определения строения соединения **7**.



Строение молекулы **7** с нумерацией неводородных атомов и длинами связей показано на рисунке, в табл. 1 приведены координаты атомов и их эквивалентные температурные параметры, а в табл. 2 – значения валентных углов. Найденные значения, в целом, согласуются со стандартными и позволяют судить о характерах валентных связей, т. е. однозначно определять строение исследованного соединения.



Строение молекулы **7** с длинами связей

Его тетрагидропирановое кольцо имеет конформацию искаженного полукресла с отклонением атомов O(2) и C(3) на -0.33 и 0.42 Å, соответственно, от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла. Конденсированная тетрациклическая система (за исключением атомов

O(2) и C(3) тетрагидропиранового кольца), как и ожидалось, фактически плоская (наибольшее отклонение от среднеквадратичной плоскости, рассчитанное по всем атомам молекулы, кроме атомов O(2), C(3), C(17) и C(18), составляет -0.14 \AA).

Таким образом, показано, что гетероциклизация 2-гидразинопроводного **4** с ортоэфиром муравьиной кислоты происходит региоселективно с образованием продукта **5**.

Т а б л и ц а 1

Координаты атомов ($\times 10^4$) и их эквивалентные температурные параметры

Атом	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>B</i> _{изо}	Атом	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>B</i> _{изо}
C(1)	549(3)	1521(5)	2333(8)	2.0(2)	C(9)	-1389(3)	1195(5)	7472(8)	1.912(1)
O(2)	1149(2)	1112(3)	2724(5)	2.0(1)	N(10)	-861(2)	936(4)	8253(6)	1.3(1)
C(3)	1403(3)	1411(5)	4173(7)	1.8(2)	C(11)	-227(3)	939(5)	7640(8)	1.6(2)
C(4)	981(3)	1040(5)	5423(8)	1.7(2)	N(12)	-1869(3)	1100(5)	8420(6)	2.1(2)
C(4a)	285(3)	1222(5)	5071(8)	1.4(2)	N(13)	-1682(3)	758(5)	9794(7)	2.4(2)
C(5)	-236(3)	1206(5)	6114(7)	1.6(2)	C(14)	-1065(3)	666(6)	9664(8)	2.0(2)
C(6)	-822(3)	1442(5)	5429(7)	1.3(2)	C(15)	-2564(4)	1221(7)	8095(8)	3.1(2)
S(7)	-713(1)	1685(1)	3525(2)	1.8(1)	O(16)	218(2)	712(4)	8461(8)	2.1(2)
C(1a)	107(3)	1448(5)	3670(8)	1.7(2)	C(17)	1476(3)	2478(7)	4248(8)	2.5(2)
N(8)	-1411(2)	1465(4)	6069(6)	1.6(2)	C(18)	2053(3)	944(4)	4239(9)	2.3(2)

Т а б л и ц а 2

Валентные углы $\omega(\sigma)$ (град.)

Угол	$\omega(\sigma)$	Угол	$\omega(\sigma)$	Угол	$\omega(\sigma)$
O(2)C(1)C(1a)	108.6(6)	C(4a)C(5)C(6)	112.3(6)	N(8)C(9)N(12)	127.3(7)
C(1)O(2)C(3)	114.7(5)	C(4a)C(5)C(11)	128.1(6)	N(10)C(9)N(12)	106.0(6)
O(2)C(3)C(4)	109.5(5)	C(6)C(5)C(11)	119.4(6)	C(9)N(10)C(11)	123.9(6)
O(2)C(3)C(17)	114.4(6)	C(5)C(6)S(7)	110.7(5)	C(9)N(10)C(14)	106.9(6)
O(2)C(3)C(18)	103.5(6)	C(5)C(6)N(8)	127.9(6)	C(11)N(10)C(14)	129.2(6)
C(4)C(3)C(17)	111.9(6)	S(7)C(6)N(8)	121.4(6)	C(5)C(11)N(10)	110.7(6)
C(4)C(3)C(18)	110.0(6)	C(1a)S(7)C(6)	91.1(3)	C(5)C(11)O(16)	130.9(6)
C(17)C(3)C(18)	110.2(6)	C(1)C(1a)C(4a)	125.3(6)	N(10)C(11)O(16)	118.4(6)
C(3)C(4)C(4a)	110.5(6)	C(1)C(1a)S(7)	121.9(5)	C(9)N(12)N(13)	111.5(6)
C(4)C(4a)C(1a)	120.1(6)	C(4a)C(1a)S(7)	112.8(5)	C(9)N(12)C(15)	127.8(6)
C(4)C(4a)C(5)	126.7(6)	C(6)N(8)C(9)	111.1(6)	N(13)N(12)C(14)	104.7(6)
C(1a)C(4a)C(5)	113.2(6)	N(8)C(9)N(10)	126.7(6)	N(13)N(12)C(15)	120.4(6)
				N(10)C(14)N(13)	111.0(6)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian Mercury 300 (300 МГц), ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель пары иода.

Рентгеноструктурное исследование соединения 7. Кристаллы соединения 7 низкого качества, но пригодные для проведения РСА с поставленной целью, были получены медленным испарением спиртового раствора.

Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1460 независимых отражений измерены на 4-кружном автоматическом дифрактометре Синтекс P2₁ при температуре $-120\text{ }^\circ\text{C}$ ($\lambda\text{MoK}\alpha$, $\theta/2\theta$ -сканирование, графитовый монохроматор, $\theta_{\text{max}} = 25^\circ$). Кристаллы ромбические: $a = 20.953(4)$, $b = 14.253(3)$, $c = 8.898(1)$ Å, $V = 2657.4(9)$ Å³, $Z = 8$, $d_{\text{выч}} = 1.451\text{ г/см}^3$, пространственная группа Pssp.

Структура расшифрована прямым методом и уточнена блок-диагональным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения всех атомов Н выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными изотропными параметрами $B_{\text{изо}} = 5\text{ Å}^2$. Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse-S/200 по программам INEXTL [3].

Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.080$, $R_w = 0.065$ по 1248 отражениям $I > 7\sigma(I)$. Координаты атомов приведены в табл. 1.

2-(N'-Бензоилтиоуреидо)-5,5-диметил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]-пиран (2). К раствору 2.55 г (10 ммоль) соединения 1 [2] в 40 мл метанола при перемешивании и температуре $30\text{ }^\circ\text{C}$ добавляют 1.6 г (10 ммоль) бензоилизотиоцианата. Перемешивание продолжают 3 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром. Получают 3.7 г (90%) продукта 2, т. пл. $208\text{--}210\text{ }^\circ\text{C}$ (из пиридина), R_f 0.65 (ацетон-гексан, 1:2). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1680 (амид. C=O), 1710 (C=O), 3250–3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H (пиридин- d_5), δ , м. д. (J , Гц): 9.15 (1H, с, HNCO); 7.35–8.20 (6H, м, C₆H₅, NHCS); 4.76 (2H, с, 7,7-H₂); 4.50 (2H, к, $J = 7$, CH₂CH₃); 2.96 (2H, с, 4,4-H₂); 1.36 (3H, т, $J = 7$, CH₂CH₃); 1.30 [6H, с, 5,5-(CH₃)₂]. Найдено, %: C 57.38; H 5.22; N 6.70; S 15.38. C₂₀H₂₂N₂O₄S₂. Вычислено, %: C 57.41; H 5.26; N 6.69; S 15.31.

6,6-Диметил-2-тиоксо-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (3). Смесь 4.18 г (10 ммоль) соединения 2, 1.12 г (0.02 моль) гидроксида калия в 50 мл 50% водного спирта кипятят 2 ч. После охлаждения реакцию массу подкисляют 10% раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 2.4 г (92.1%) продукта 3, т. пл. $288\text{--}290\text{ }^\circ\text{C}$ (из пиридина), R_f 0.47 (хлороформ-пиридин, 1:1). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1690 (C=O), 3400–3420 (NH). Найдено, %: C 49.28; H 4.32; N 10.39; S 23.93. C₁₁H₁₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 49.25; H 4.47; N 10.44; S 23.88.

2-Гидразино-6,6-диметил-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (4). Смесь 2.68 г (10 ммоль) соединения 3, 5 мл концентрированного гидразингидрата в 20 мл бутанола кипятят 8 ч и выдерживают ~16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 2 г (75.5%) продукта 4, т. пл. $308\text{--}310\text{ }^\circ\text{C}$ (из бутанола), R_f 0.50 (гексан-этилацетат, 1:2). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1700 (C=O), 3200–3400 (NHNH₂). Спектр ЯМР ^1H (пиридин- d_5), δ , м. д.: 10.8 (1H, с, 3-NH-); 5.70 (1H, с, NHNH₂); 4.40 (4H, с, 8,8-H₂, NHNH₂); 2.85 (2H, с, 5,5-H₂); 1.18 [6H, с, 6,6-(CH₃)₂]. Найдено, %: C 49.52; H 5.18; N 21.13; S 12.09. C₁₁H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: C 49.62; H 5.26; N 21.05; S 12.03.

7,7-Диметил-6,7-дигидро-9Н-пирано[4',3':4,5]тиено[3,2-*e*]триазоло[3,4-*b*]пиримидин-5-он (5). Смесь 2.66 г (10 ммоль) соединения 4, 10 мл ортоэфира муравьиной кислоты кипятят 8 ч и выдерживают ~16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Получают 2.2 г (75.8%) продукта 5, т. пл. $298\text{--}300\text{ }^\circ\text{C}$ (из пиридина), R_f 0.48 (гексан-этилацетат-пиридин, 2:1:1). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1690 (C=O), 3100–3150 (NH). Спектр ЯМР ^1H (пиридин- d_5), δ , м. д.: 10.4 (1H, с, NH); 9.20 (1H, с, 3-NH); 4.42 (2H, с, 9,9-H₂); 2.82 (1H, с, 6,6-H₂); 1.20 [6H, с, 7,7-(CH₃)₂]. Найдено, %: C 52.11; H 4.22; N 20.34; S 11.70. C₁₂H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 52.17; H 4.34; N 20.28; S 11.59.

1,7,7-Триметил-6,7-дигидро-9Н-пирано[4',3':4,5]тиено[3,2-*e*]триазоло[3,4-*b*]пиримидин-5-он (7). Смесь 2.76 г (10 ммоль) соединения **5**, 1.41 г (0.01 моль) иодистого метила, 2 г поташа в 50 мл метилэтилкетона кипятят 18 ч. Остаток после отгонки растворителя промывают водой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром. Получают 2 г (70.0%) продукта **7**, т. пл. 211–212 °С (из этанола), R_f 0.68 (гексан–этанол–этилацетат, 1:1:1). Спектр ЯМР ^1H (пиридин- d_5), δ , м. д.: 8.95 (1H, с, 3-H); 4.50 (2H, с, 9,9-H₂); 3.40 (3H, с, 1-CH₃); 2.80 (1H, с, 6,6-H₂); 1.20 [6H, с, 7,7-(CH₃)₂]. Найдено, %: С 53.81; Н 4.71; N 19.52; S 10.80. С₁₃Н₁₄Н₄О₂S. Вычислено, %: С 53.79; Н 4.82; N 19.31; S 11.03.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. П. Мкртчян, А. С. Норавян, *ХГС*, 261 (2002).
2. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян, Н. Е. Акопян, С. А. Варганян, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 8, 20 (1977).
3. Р. Г. Герр, А. И. Яновский, Ю. Т. Стручков, *Кристаллография*, **28**, 1029 (1983).
4. F. H. Allen, O. Kennard, D. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, No. 12, S1–S19 (1987).

*Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения,
Ереван 375014*

Поступило в редакцию 29.11.2000

^a*Центр исследования структуры молекул
НАН Республики Армения, Ереван 375014
e-mail: harkar@msrc.am*

^b*Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва 117813*