

А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, М. Ж. Григорян

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНЫ

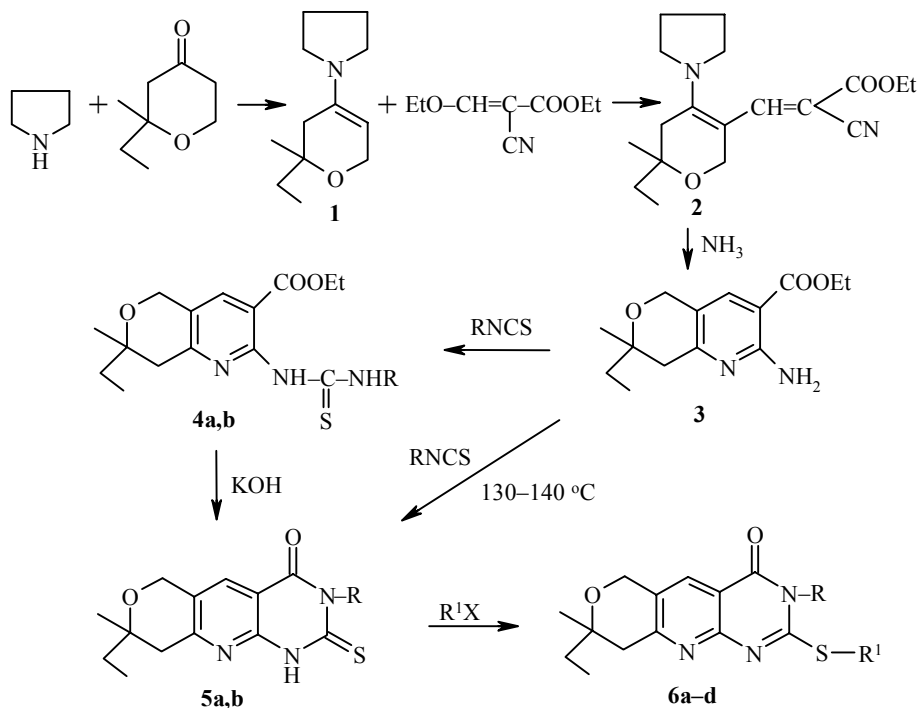
6*. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРАНО[3',4':6,7]ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Осуществлен синтез не описанных ранее производных пирано[3',4':6,7]-пиридо[2,3-*d*]пиримидинов на основе 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-она.

Ключевые слова: пиранопирин, пиранопиридопиримидин, пирин, пиримидин, пиридопиримидин, тетрагидропиран, синтез.

Конденсированные производные пиранопиридинов представляют большой интерес как основа для получения новых конденсированных гетероциклических систем [2].

Данная работа посвящена синтезу новых конденсированных производных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, исходя из 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-она. Взаимодействием пирано[3',4':6,7]пиридо[2,3-*d*]пиримидинов кетона **1** с этиловым



4, 5 a R = Ph, **b** R = CH₂Ph; **6 a, c** R = Ph, **b, d** R = CH₂Ph; **a, b** R¹ = CH₂COOEt, **c, d** R¹ = CH₂COPh

* Сообщение 5 см. [1].

эфиром этоксиметиленциануксусной кислоты был получен этиловый эфир 3-(6-метил-6-этил-4-пирролидино-5,6-дигидро-2H-пиранил-3)-2-цианакриловой кислоты (**2**), циклизация которого под действием водного раствора аммиака привела к 2-амино-3-этоксикарбонилпирано[4,3-*b*]пиридину (**3**). Кипячением спиртового раствора последнего с фенол- и бензилизотиоцианатами были получены соответствующие 2-N'-тиоуреидопроизводные **4a,b**, превращенные гетероциклизацией в 2-тио-3-замещенные пиранопиридо[2,3-*d*]пиримидины **5a,b**.

Соединения **5a,b** были получены также в одну стадию из пиранопиридина **3** и указанных изотиоцианатов при температуре 130–140 °C. Взаимодействием тиопиранопиридопиримидинов **5a,b** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты или фенолбромидом были синтезированы соответствующие S-алкилпроизводные **6a–d**.

Характеристики соединений 1–6

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C*	R _f **	Выход, % (метод)
		C	H	N	S			
1	C ₁₂ H ₂₁ NO	<u>74.25</u>	<u>9.87</u>	<u>7.59</u>			0.61	90
		73.85	10.77	7.18				
2	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₃	<u>67.28</u>	<u>8.3</u>	<u>7.9</u>		103–106	0.62	80
		67.92	8.17	8.8				
3	C ₁₄ H ₂₀ N ₃ O ₃	<u>62.87</u>	<u>8.02</u>	<u>10.3</u>		125–127	0.56	76
		63.63	7.58	10.6				
4a	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₃ S	<u>62.6</u>	<u>6.03</u>	<u>9.58</u>	<u>8.15</u>	194–196	0.57	65
		63.63	5.6	10.6	8.08			
4b	C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₃ S	<u>65.08</u>	<u>5.10</u>	<u>9.11</u>	<u>8.3</u>	157–159	0.59	60
		64.4	5.85	10.24	7.8			
5a	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	<u>65.10</u>	<u>6.05</u>	<u>12.20</u>	<u>9.81</u>	290	0.65	80 (А), 92 (Б)
		64.59	5.38	11.89	9.07			
5b	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	<u>64.75</u>	<u>6.25</u>	<u>12.08</u>	<u>8.12</u>	300	0.63	82 (А), 91 (Б)
		65.40	5.72	11.44	8.72			
6a	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	<u>63.5</u>	<u>6.3</u>	<u>10.23</u>	<u>8.03</u>	186–188	0.62	82
		62.87	5.7	9.57	7.29			
6b	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	<u>64.3</u>	<u>5.15</u>	<u>10.20</u>	<u>7.87</u>	157–160	0.58	80
		63.58	5.96	9.27	7.06			
6c	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	<u>69.13</u>	<u>4.81</u>	<u>9.21</u>	<u>6.15</u>	185–187	0.57	75
		68.79	5.3	8.91	6.79			
6d	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	<u>68.72</u>	<u>6.22</u>	<u>8.12</u>	<u>7.23</u>	168–170	0.65	77
		69.28	5.57	8.66	6.60			

* Соединение **1**, т. кип. 110–112 °C (3 мм рт. ст.).

** Система растворителей: хлороформ–эфир, 2:1 (**1**); бензол–эфир–метанол, 1:1:1 (**2**); бензол–эфир, 1:3 (**3**); хлороформ–эфир 1:2 (**4a,b**); хлороформ–бензол–эфир, 1:1:1 (**5a,b**); хлороформ–эфир–гептан, 1:1:2 (**6a,b**); бензол–эфир–гептан, 1:1:1 (**6c,d**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Varian Mercury 300 (300 МГц) в хлороформе- d_1 (соединения **1–3**, **5a,b**) и ДМСО- d_6 (соединения **4a,b**, **6a,b**). ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254, проявитель – пары иода.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Пирролидиновый енамин 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-она (1). Смесь 7.1 г пирролидина, 14.2 г (0.1 моль) кетона **1**, 0.01 г *n*-толуолсульфокислоты и 30 мл абсолютного толуола кипятят с насадкой Дина–Старка до выделения расчетного количества воды. Остаток после отгонки растворителя перегоняют в вакууме, выделяя продукт **1**, n_D^{20} 1.543, d_4^{20} 0.953. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 8.12 (1H, с, =CH); 4.83 (2H, с, $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$); 3.65 (4H, м, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$); 2.45 (2H, к, $\text{C}_{(3)}\text{H}_2$); 2.05 (4H, с, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1.22 (5H, т, $J = 7$, 2- CH_3 , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.01 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3).

Этиловый эфир 3-(2-метил-2-этил-4-пирролино-5,6-дигидро-2H-пиранил-5)-2-цианакриловой кислоты (2). К раствору 19.5 г (0.1 моль) енамина **1** в 40 мл ТГФ при комнатной температуре и перемешивании порциями добавляют раствор 16.9 г (0.1 моль) этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты в 60 мл ТГФ. Смесь выдерживают при той же температуре ~16 ч. После отгонки растворителя к вязкой массе добавляют 20 мл холодного абсолютного этилового спирта. Выпавшие кристаллы продукта **2** отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного этилового спирта и высушивают. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 8.05 (1H, с, =CH); 4.82 (2H, с, $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$); 4.23 (2H, к, $J = 7$, OCH_2CH_3); 3.68 (4H, м, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$); 2.48 (2H, к, $\text{C}_{(3)}\text{H}_2$); 2.0 (4H, с, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1.62–1.20 (8H, т, $J = 7$, OCH_2CH_3 , 2- CH_3 , 2- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 0.8 (3H, т, $J = 7$, 2- CH_2CH_3).

2-Амино-7-метил-7-этил-3-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин (3). К раствору 3.18 г (0.01 моль) эфира **2** в 15 мл ТГФ добавляют 10 мл 25% водного раствора аммиака. Смесь выдерживают в закрытой круглодонной колбе при 50 °С в течение 6 ч. Выпавшие после отгонки ТГФ кристаллы продукта **3** отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этилового спирта. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.80 (1H, с, 4-Н); 6.30 (2H, ш. с, NH_2); 4.71 (2H, с, $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$); 4.34 (2H, т, $J = 7$, OCH_2CH_3); 2.70 (2H, к, 8- CH_2), 1.72 (3H, т, $J = 7$, OCH_2CH_3); 1.30 (5H, с, 7- CH_3 , 7- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.0 (3H, т, $J = 7$, 7- CH_2CH_3).

2-(*N'*-Фенилтиоуреидо)-7-метил-7-этил-3-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин (4a). Смесь 2.64 г (0.01 моль) соединения **3**, 3 г (0.02 моль) фенилизотиоцианата в 50 мл этанола кипятят 8 ч. Выпавшие после охлаждения реакционной смеси кристаллы продукта **4a** отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.79 (1H, с, NHC_6H_5); 8.20 (1H, с, 4-Н); 7.19–7.73 (5H, м, C_6H_5); 4.71 (2H, с, $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$); 4.42 (2H, к, $J = 7$, OCH_2CH_3); 2.85 (2H, с, $\text{C}_{(8)}\text{H}_2$); 1.61 (3H, т, $J = 7$, OCH_2CH_3); 1.45 (2H, к, 7- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.22 (3H, с, 7- CH_3); 1.00 (3H, $J = 7$, т, 7- CH_2CH_3).

2-(*N'*-Бензилтиоуреидо)-7-метил-7-этил-3-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин (4b). Из смеси 2.64 г (0.01 моль) соединения **3**, 3 г (0.02 моль) бензилизотиоцианата по описанной выше методике получают продукт **4b**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.05 (1H, с, NH); 11.08 (1H, с, NH); 8.10 (1H, с, 4-Н); 7.32 (5H, с, $-\text{C}_6\text{H}_5$); 4.82 (2H, д, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.62 (2H, с, $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$); 4.40 (2H, к, $J = 7$, OCH_2CH_3); 2.60 (2H, с, $\text{C}_{(8)}\text{H}_2$); 1.48 (5H, к, $J = 7$, OCH_2CH_3 , 7- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.20 (3H, с, 7- CH_3); 0.90 (3H, т, $J = 7$, 7- CH_2CH_3).

3-Замещенные 8-метил-8-этил-4-оксо-2-тиоксо-8,9-дигидро-6H-пирано[3',4':6,7]пиридино[2,3-*d*]пиримидины (5a,b). А. Смесь 0.01 моль тиоуреида **4a,b**, 0.02 моль гидроксида калия и 50 мл 70% водного раствора этанола кипятят 2 ч. После охлаждения реакционную массу нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты. Выпавшие кристаллы продукта **5a,b** отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из бутанола. Спектр ЯМР ^1H продукта **5a**, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.09 (1H, с, 5-Н); 7.22–7.57 (5H, м, $-\text{C}_6\text{H}_5$); 4.82 (2H, с, $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$); 3.00 (2H, м, $\text{C}_{(9)}\text{H}_2$); 1.71 (2H, м, 8- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.31 (3H, с, 8- CH_3); 1.00 (3H, т, $J = 7$, 8- CH_2CH_3).

Б. Смесь 2.64 г соединения **3** и 3 мл соответствующего изотиоцианата выдерживают при температуре 130–140 °С в течение ~7 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы продукта **5** обрабатывают этиловым спиртом, отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из бутанола. Спектр ЯМР ^1H продукта **5b**, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.42 (1H, с, 5-Н); 7.46–7.28 (5H, м, $-\text{C}_6\text{H}_5$); 5.78 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.92 (2H, с, $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$); 3.00 (2H, т, $\text{C}_{(9)}\text{H}_2$); 1.71 (2H, ш. к, 8- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.35 (3H, с, 8- CH_3); 1.02 (3H, т, $J = 7$, 8- CH_2CH_3).

3-Замещенные 8-метил-8-этил-2-(этоксикарбонил)тио-4-оксо-8,9-дигидро-6H-пирано-[3',4':6,7]пиридо[2,3-d]пиримидины (6a,b). К раствору 0.01 моль соединений **5a,b**, 0.56 г (0.01 моль) гидроксида калия в 20 мл 90% этанола, нагретого до 40 °С, при перемешивании по каплям добавляют 1.23 г (0.01 моль) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц), **6a**: 8.18 (1H, с, 5-H); 7.38–7.60 (5H, уш. д, –C₆H₅); 4.80 (2H, с, C₍₆₎H₂); 4.19 (2H, т, *J* = 7, OCH₂CH₃); 4.02 (2H, с, SCH₂); 2.85 (2H, т, C₍₉₎H₂); 1.60 (2H, ш. к, 8-CH₂CH₃); 1.28 (6H, т, *J* = 7, OCH₂CH₃, 8-CH₃); 1.01 (3H, т, 8-CH₂CH₃); **6b**: 8.20 (1H, с, 5-H); 7.24 (5H, с, –C₆H₅); 5.36 (2H, с, CH₂C₆H₅); 4.81 (2H, с, C₍₆₎H₂); 4.18 (2H, к, SCH₂); 2.90 (2H, с, C₍₉₎H₂); 1.61 (2H, уш. м, 8-CH₂CH₃); 1.30 (6H, т, *J* = 7, OCH₂CH₃, 8-CH₃); 0.98 (3H, т, 8-CH₂CH₃).

3-Замещенные 8-метил-8-этил-2-(бензилметил)тио-4-оксо-8,9-дигидро-6H-пирано-[3',4':6,7]пиридо[2,3-d]пиримидины (6c,d). Из 0.01 моль соединений **5a,b** и 2 г (0.01 моль) фенацилбромида по описанной выше методике получают соединения **6c,d**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц), **6c**: 8.11 (1H, с, 5-H); 7.40–8.07 (10H, –C₆H₅, COC₆H₅); 4.81 (4H, д, C₍₆₎H₂, SCH₂); 3.90 (2H, ш. к, C₍₉₎H₂); 1.61 (2H, м, 8-CH₂CH₃); 1.22 (3H, с, 8-CH₃); 0.98 (3H, т, 8-CH₂CH₃); **6d**: 8.20 (1H, с, 5-H); 7.40–7.64 (10H, м, CH₂C₆H₅, COC₆H₅); 5.78 (2H, с, CH₂C₆H₅); 4.81 (4H, ш. д, C₍₆₎H₂, SCH₂); 2.88 (2H, м, C₍₉₎H₂); 2.60 (2H, м, CH₂CH₃); 1.22 (3H, с, 8-CH₃); 0.98 (3H, т, 8-CH₂CH₃).

Работа выполнена в рамках программы Международного научно-технического союза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Ж. Григорян, А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, *Химическая наука Армении на пороге XXI века*, Сб. тез., Ереван, 2000, 111.
2. А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, *ХТС*, 1388 (1998).

*Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики
Армения, Ереван 375014
e-mail: west@msrc.am*

Поступило в редакцию 19.05.2000