

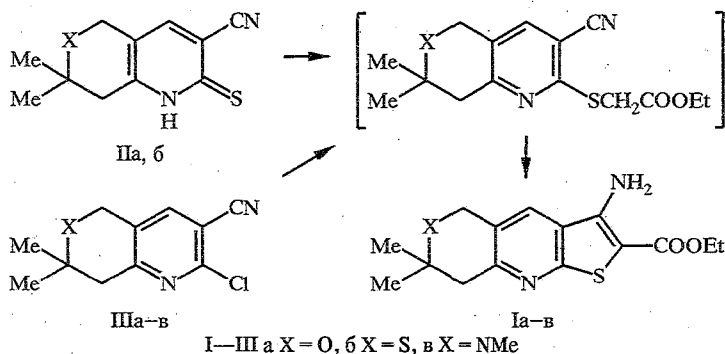
В. В. Дабаева, А. С. Норавян, В. Н. Мадакян, Б. Д. Енокян

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПИРИМИДИНОВОЕ И ИМИДАЗОЛЬНОЕ КОЛЬЦА

Разработаны удобные методы синтеза конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов двумя различными путями. Осуществлена внутримолекулярная циклизация 3-амино-2-гидразинокарбонил-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пиридина в 7,7-диметил-2-оксо-1,2,6,7-тетрагидро-9Н-пирано[3',4'-*e*]имидазо[4',5'':2,3]тиено[5,4-*b*]пиридин, являющийся представителем новой гетероциклической системы.

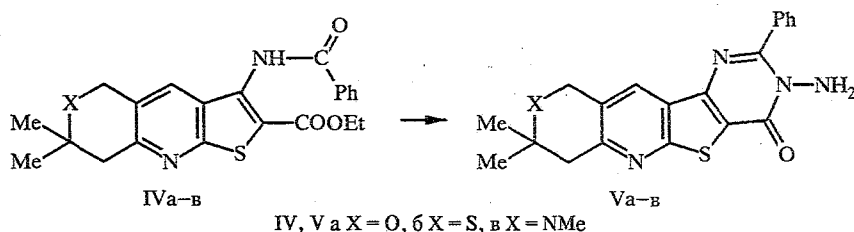
В продолжение исследований в ряду тиено[2,3-*b*]пиридинов, представляющих интерес как потенциальные биологически активные вещества [1] и полупродукты для их получения, осуществлен синтез новых конденсированных гетероциклических систем, содержащих пиримидиновое и имидазольное кольца.

Для синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с дигидропирановым, дигидротиопирановым и тетрагидропиридиновым кольцами (Ia—v), разработаны два метода. Сущность первого метода состоит в алкилировании по атому серы конденсированных 3-цианопиридин-2-тионов IIa,б [2]. Для получения соединения с активной функциональной группировкой в качестве алкилирующего агента использованы эфиры хлоруксусной кислоты. В присутствии избытка щелочи продукты алкилирования легко циклизуются по Торпу—Циглеру в 3-амино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5Н-пирано(тиопирано) [3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пиридины (Ia,б). Использование эфира тиогликолевой кислоты позволило получить описанные выше соединения Ia,б и 3-амино-7,7,8-триметил-2-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-*b*]-1,6-нафтиридин (Iv) непосредственно из 2-хлор-3-цианопроизводных соответствующих конденсированных пиридинов IIIa—в [3]. Таким образом, сокращается стадия получения цианотионов. В обоих случаях циклизация происходит гладко и почти с одинаковыми выходами (70...75%).

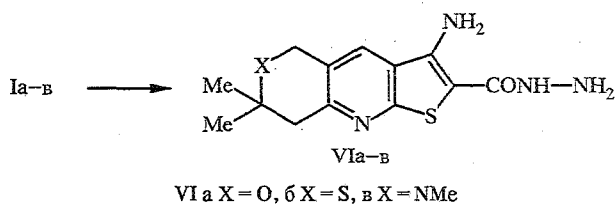


Изучение реакционной способности сложноэфирной группы конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов показало, что она довольно активна, в то время как реакции с аминогруппой в положении 3 затруднены. Так, попытка ацилирования аминогруппы увенчалась успехом лишь при использовании бензоилхлорида. Кипячение полученных 3-бензоиламино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5Н-пирано(тиопирано) [3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пи-

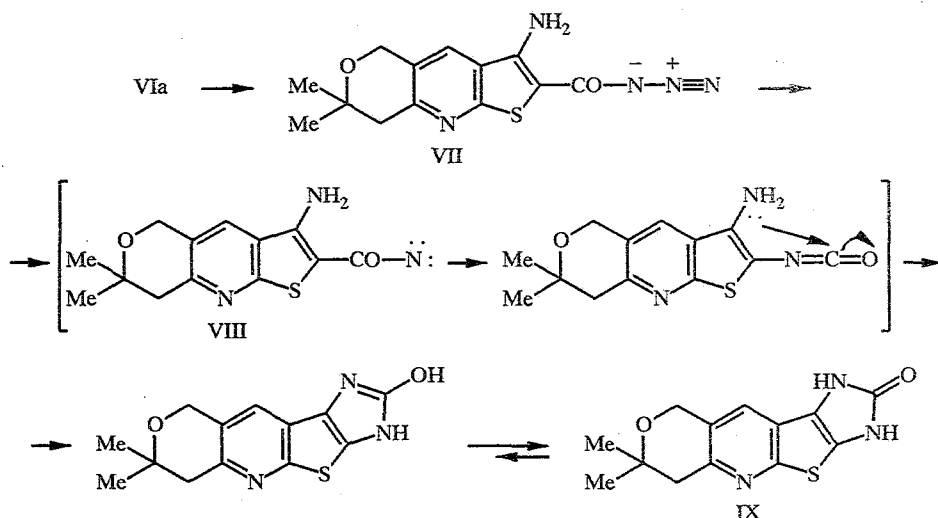
ридинов (IVa,б) и 3-бензоиламино-7,7,8-триметил-2-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидротieno[2,3-*b*]-1,6-нафтиридина (IVв) с гидразингидратом в этиловом спирте в результате внутримолекулярной циклизации привело к аминопроизводным соответствующих конденсированных пиридинов (Va—в).



Сложноэфирная группа соединений Ia—в легко подвергается гидразинолизу при нагревании с концентрированным гидразингидратом при 130 °С с образованием соответствующих гидразидов VIa—в.



Аминогидразид VIa при обработке водным раствором нитрита натрия в присутствии 10% уксусной кислоты превращается в азид кислоты VII. Последний при нагревании в *m*-ксилоле перегруппировывается по Курциусу в соответствующий изоцианат, внутримолекулярное взаимодействие которого с аминогруппой приводит к образованию производного новой гетероциклической системы — 7,7-диметил-2-оксо-1,2,6,7-тетрагидро-9H-пирано[3',4'-*e*]имидазо[4'',5'':2,3]тиено[5,4-*b*]пиридина (IX).



В спектре ПМР имидазотиенопиридина IX имеются уширенные сигналы протонов амидных NH групп при 11,21...10,18 м. д., а в ИК спектре — поглощение карбонильной группы при 1680 см⁻¹, что однозначно доказывает существование соединения IX в лактамной таутомерной форме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР получены на приборе Varian T-60, масс-спектры — на приборе MX-1303 с ионизирующим напряжением 70 эВ. Конт-

Характеристики синтезированных соединений
Ia—в, IVa—в, Va—в и VIa—в

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т _{пл} , °C	R _f	Выход, %
		N	S			
Ia	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>9,0</u> 9,1	<u>10,3</u> 10,5	187...188	0,66 (а)	71,0
Iб	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	<u>8,9</u> 8,7	<u>19,8</u> 19,9	238...238	0,70 (а)	78,7
Iв	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	<u>13,0</u> 13,2	<u>19,9</u> 20,0	214...215	0,51 (б)	68,8
IVa	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	<u>6,7</u> 6,8	<u>7,4</u> 7,8	187...189	0,68 (в)	73,2
IVб	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	<u>6,0</u> 6,4	<u>14,8</u> 15,0	175...176	—	79,7
IVв	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	<u>9,9</u> 9,6	<u>7,6</u> 8,0	168...169	—	57,1
Va	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	<u>14,5</u> 14,8	<u>8,0</u> 8,5	271...273	0,71 (г)	55,7
Vб	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	<u>14,6</u> 14,2	<u>15,9</u> 16,3	260...261	—	74,4
Vв	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	<u>17,8</u> 17,9	<u>7,9</u> 8,2	260...261	—	60,0
VIa	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	<u>19,4</u> 19,2	<u>11,2</u> 11,0	286...287	0,72 (г)	75,9
VIб	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	<u>17,9</u> 18,2	<u>20,6</u> 20,8	296...297	0,51 (д)	80,7
VIв	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	<u>22,7</u> 22,9	<u>10,3</u> 10,5	270...271	—	64,7

* Соединения перекристаллизованы: Ia—в, Va—в — из водного этанола;
IVa—в, VIa—в — из смеси гексан—ацетат, 5 : 1.

роль за ходом реакций и чистотой полученных соединений вели с помощью ТСХ на Al₂O₃ III степени активности по Брокману в системах растворителей этилацетат—гексан, 3 : 1 (а); пиридин—бутанол, 5 : 1 (б); этилацетат—гексан, 1 : 1 (в); пиридин—бутанол, 1 : 3 (г) и этилацетат—гексан, 1 : 1 (в); пиридин—бутанол, 1 : 3 (г) и этилацетат—гексан, 2 : 1 (д); проявление парами йода.

Характеристики соединений I, IV—VI приведены в таблице.

3-Амино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5Н-пирано(тиопирано)[3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пиридины (Ia,б). К этилату натрия, полученному из 0,23 г (0,01 моль) металлического натрия и 25 мл абсолютного этанола, при перемешивании добавляют по каплям 1,2 мл этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0,01 моль 7,7-диметил-2-хлор-3-циано-7,8-дигидро-5Н-пирано(тиопирано)[4,3-*b*]пиридина (IIa,б). Реакционную смесь кипятят при перемешивании 6 ч. Растворитель отгоняют, добавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, спиртом, высушивают и получают соединения Ia,б. Спектр ПМР, Ia (CDCl₃): 7,52 (1H, с, 4-CH); 5,83 (2H, с, NH₂); 4,80 (2H, с, 5-CH₂); 4,28 (2H, кв, J = 7 Гц, O—CH₂—CH₃); 2,92 (2H, с, 8-CH₂); 1,42...1,20 м. д. (9H, м, O—CH₂—CH₃, 7-(CH₃)₂); Iб C₅D₅N: 7,95 (1H, с, 4-CH); 4,85 (2H, с, NH₂); 4,22 (2H, кв, J = 7 Гц, O—CH₂—CH₃); 3,78 (2H, с, 5-CH₂); 3,15 (2H, с, 8-CH₂); 1,34...1,0 м. д. (9H, м, 7-(CH₃)₂, O—CH₂—CH₃). ИК спектр Ia,б: 1540, 1580 (аром.), 1680 (C=O), 3180, 3280, 3410 см⁻¹ (NH₂).

Общая методика получения соединений Ia—в. К смеси 0,01 моль IIIa—в и 20 мл диметилформамида при перемешивании добавляют 10 мл 10% водного раствора гидроокиси калия. Затем по каплям добавляют 1,8 г (0,015 моль) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Перемешивание продолжают при комнатной температуре 1 ч. После добавления 20 мл воды выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой, спиртом, высушивают и получают соединения Ia—в. Спектр ПМР, Iв (CDCl₃): 7,47 (1H, с, 4-CH); 5,89...5,72 (2H, уш. с, NH₂); 4,22 (2H, кв, J = 7 Гц,

O—CH₂—CH₃); 3,69 (2H, с, 5-CH₂); 2,81 (2H, с, 8-CH₂); 2,25 (3H, с, N—CH₃); 1,25 (3H, т, J = 7 Гц, O—CH₂—CH₃); 1,05 м. д. (6H, с, 7-(CH₃)₂). ИК спектр: 1570, 1600, 1620 (аром.), 1665 (C=O), 3160, 3260, 3400 см⁻¹ (NH₂).

3-Бензоиламино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5Н-пирано(тиопирано) [3, 4-е]тиено[2,3-б]пиридин (IVa,б) и 3-бензоиламино-6,7,7-триметил-2-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидротieno[2,3-б]нафтиридин (IVв). Смесь 0,01 моль Ia—в, 2,1 г (0,015 моль) хлористого бензоила и 5 мл сухого триэтиламина в 50 мл абсолютного бензола кипятят при перемешивании 6 ч. Бензол отгоняют, добавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, спиртом, высушивают и получают соединения IVa—в. Спектр ПМР, IVa (C₅D₅N): 8,48...7,72 (7H, м, C₆H₅, NH, 4-CH); 4,89 (2H, с, 5-CH₂); 4,31 (2H, кв, J = 6 Гц, OCH₂); 3,05 (2H, с, 8-CH₂); 1,33...1,05 м. д. (9H, м, CH₂—CH₃, 7-(CH₃)₂); IVб (CDCl₃): 10,75 (1H, с, NH); 8,41 (1H, с, 4-CH); 8,10...7,38 (5H, м, C₆H₅); 4,38 (2H, кв, J = 7 Гц, OCH₂); 3,93 (2H, с, 5-CH₂); 3,18 (2H, с, 8-CH₂); 1,58...1,23 м. д. (9H, м, O—CH₂—CH₃, 7-(CH₃)₂); IVв (CDCl₃): 10,71 (1H, с, NH); 8,24 (1H, с, 4-CH₂); 7,89...7,39 (5H, м, C₆H₅); 4,22 (2H, кв, J = 6 Гц, O—CH₂); 3,77 (2H, с, 5-CH₂); 2,93 (2H, с, 8-CH₂); 2,36 (3H, с, N—CH₃); 1,42...1,00 м. д. (9H, м, O—CH₂—CH₃, 7-(CH₃)₂). ИК спектр IVa—в: 1550, 1580 (аром.), 1680 (C=O, амидн.), 1710 (C=O, эфир.), 3250 см⁻¹ (NH).

Тетрагидро-10Н-пирано(тиопирано) [3',4':5,6]пиридо[3,2:4',5']тиено[3",2"-d]пиримидины (Va,б) и гексагидропиримидо[2,3:3',2']тиено[5',4'-b][1,6]нафтиридин (Vв). Смесь 0,01 моль IVa—в, 10 мл концентрированного гидразингидрата и 30 мл абсолютного этанола кипятят 12 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают соединения Va—в. Спектр ПМР Va (C₅D₅N): 8,27...7,11 (8H, м, 11-CH, NH₂C₆H₅); 4,68 (2H, с, 10-CH₂); 2,91 (2H, с, 7-CH₂); 1,15 м. д. (6H, с, 8-(CH₃)₂).

Общая методика получения соединений VIa—в. Смесь 0,01 моль Ia—в и 25 мл концентрированного гидразингидрата нагревают при 130 °С 6 ч. Избыток гидразингидрата отгоняют, к остатку добавляют 15 мл этанола. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и эфиром, высушивают и получают соединения VIa—в. Спектр ПМР, VIa (DMCO): 8,04 (1H, с, 4-CH); 6,94 (2H, с, NH₂); 4,68 (2H, с, 5-CH₂); 3,61...4,09 (3H, уш, с, NH—NH₂); 2,77 (2H, с, 8-CH₂); 1,16 м. д. (6H, с, 7-(CH₃)₂); VIб (DMCO): 8,51 (1H, с, 4-CH); 7,31 (2H, с, NH₂); 4,26 (2H, с, 5-CH₂); 4,05...3,72 (3H, уш, с, NH—NH₂); 3,31 (2H, с, 8-CH₂); 1,46 м. д. (6H, с, 7-(CH₃)₂). ИК спектр VIa—в: 1660 (C=O), 3180, 3310, 3420 см⁻¹ (NH—NH₂).

3-Амино-2-азидокарбонил-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-е]тиено[2,3-б]пиридин (VII). К раствору 2,4 г (0,01 моль) VIa в 60 мл 40% уксусной кислоты добавляют по каплям при 0 °С 0,7 г (0,01 моль) нитрита натрия, растворенного в 10 мл воды. Смесь перемешивают 0,5 ч при 10 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 2,1 г (67,7%) продукта VII. T_{пл} 170...171 °С, R_f 0,73 (пиридин—бутанол, 1 : 3). Найдено, %: N 22,9; S 10,2. C₁₃H₁₃N₅O₂S. Вычислено, %: N 23,1; S 10,6. Спектр ПМР (DMCO): 8,26 (1H, с, 4-CH); 7,82 (2H, с, NH₂); 4,84 (2H, с, 5-CH₂); 2,82 (2H, с, 8-CH₂); 1,36 м. д. (6H, с, 7-(CH₃)₂). ИК спектр: 1580, 1600 (аром.), 1650 (C=O), 2130 (N⁺—N⁺ ≡ N), 3200, 3300, 3400 см⁻¹ (NH₂).

7,7-Диметил-2-оксо-1,2,6,7-тетрагидро-9Н-пирано[3',4'-e]имидазо [4",5":2,3]тиено[5,4-b]пиридин (IX). Раствор 3,0 г (0,01 моль) VII в 20 мл м-ксилола нагревают на водяной бане при 90 °С 0,5 ч. Затем смесь кипятят при 140 °С 10 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают и получают 2,2 г (80%) соединения IX. T_{пл} 313...314 °С. Найдено, %: N 15,3; S 11,4. C₁₃H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: N 15,3; S 11,6. Спектр ПМР (DMCO): 11,21...10,18 (2H, уш, с, 1-NH, 3-NH); 7,51 (1H, с, 10-CH); 4,75 (2H, с, 9-CH₂); 2,74 (2H, с, 6-CH₂); 1,18 м. д. (6H, с, 7-(CH₃)₂). ИК спектр: 1680 (C=O), 3450 см⁻¹ (NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Negwer M. // Organische chemische Arzneimittel und Synonyma. — Berlin, 1978. — Bd 1. — S. 606; Bd 2. — S. 1215.
2. Пилосян С. Г., Дабав В. В., Нораян А. С. // Арм. хим. журн. — 1991. — Т. 44. — С. 479.
3. Пилосян С. Г., Дабав В. В., Енюкян Б. Д., Абгарян Э. А., Нораян А. С. // Арм. хим. журн. — 1988. — Т. 41. — С. 687.