

Е. Г. Пароникян, А. С. Нораян

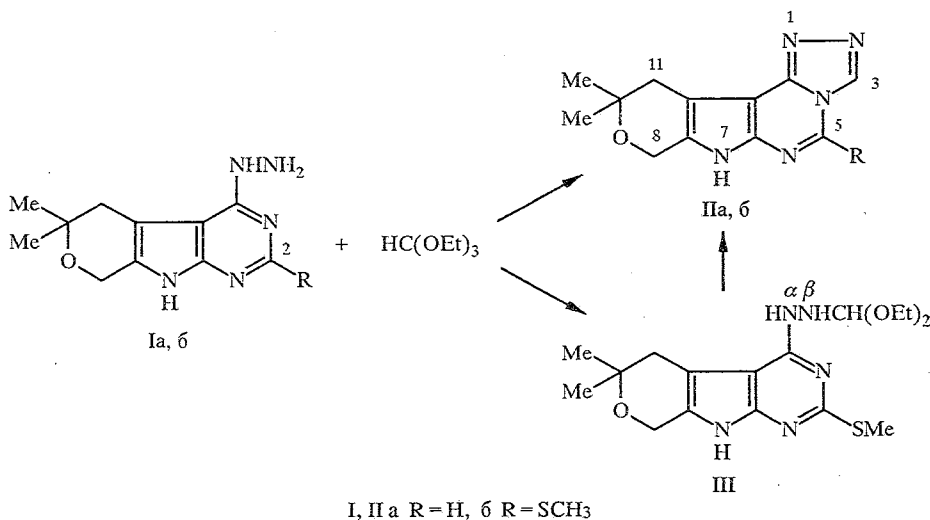
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-*c*]-, ТЕТРАЗОЛО[1,5-*c*]- И 1,2,4-ТРИАЗИНО[5,6-*c*]ПИРАНО-[4',3' : 4,5]ПИРРОЛО[3,2-*e*]ПИРИМИДИНОВ

На основе 4-гидразиопирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-*d*]пиримидинов синтезированы новые гетероциклические системы — 1,2,4-триазоло[4,3-*c*]-, тетразоло[1,5-*c*]- и 1,2,4-триазино[5,6-*c*]пирано[4',3' : 4,5]пирроло[3,2-*e*]пиримидины.

Конденсированные триазолы, тетразолы и триазины обладают высокой фармакологической активностью [1—3], а бумепидил — производное пирроло[3,2-*e*] [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина — известен как коронарорасширяющий препарат [4]. В продолжение работ по синтезу производных пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-*d*]пиримидинов представляло интерес получить не описанные ранее триазоло[4,3-*c*]-, тетразоло[1,5-*c*]- и 1,2,4-триазино[5,6-*c*]пирано[4',3' : 4,5]пирроло[3,2-*e*]пиримидины.

Синтезированные нами производные 4-гидразиопирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-*d*]пиримидинов [5] оказались удобными исходными соединениями для построения триазольного, тетразольного и триазинового циклов по связи [с] пиримидинового кольца.

Взаимодействием 4-гидразиопиримидинов Ia, б с ортомуравьиным эфиром получены триазоло[4,3-*c*]пиримидины (IIa, б).

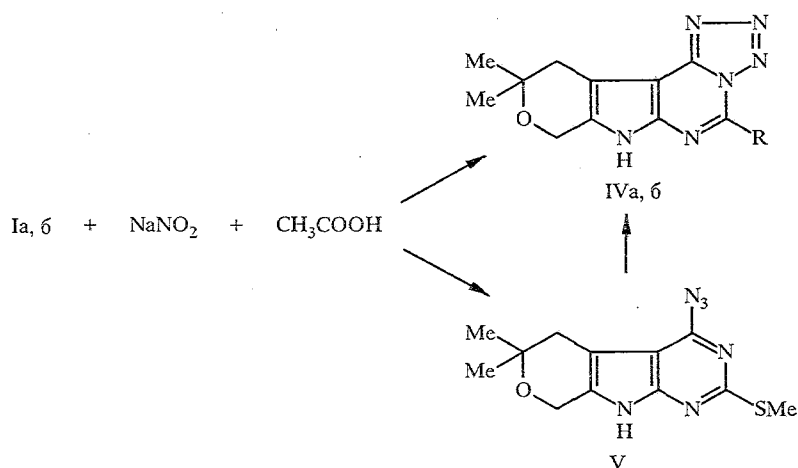


В случае соединения Ia, не имеющего заместителя в положении 2, продукт IIa образуется с высоким выходом при кипячении реагентов. Из 2-метилтиозамещенного пиримидина Ib продукт IIб получается в две стадии: сначала образуется производное III, которое только при кипячении в уксусной кислоте превращается в триазолопиримидин IIб.

В спектрах ПМР соединений IIa, б синглетный сигнал протона триазольного цикла (3-Н) находится при 9,3, а синглет протона пиримидинового кольца (5-Н) соединения IIa — при 8,4 м. д. Скорость межмолекулярного или внутримолекулярного обмена в различных

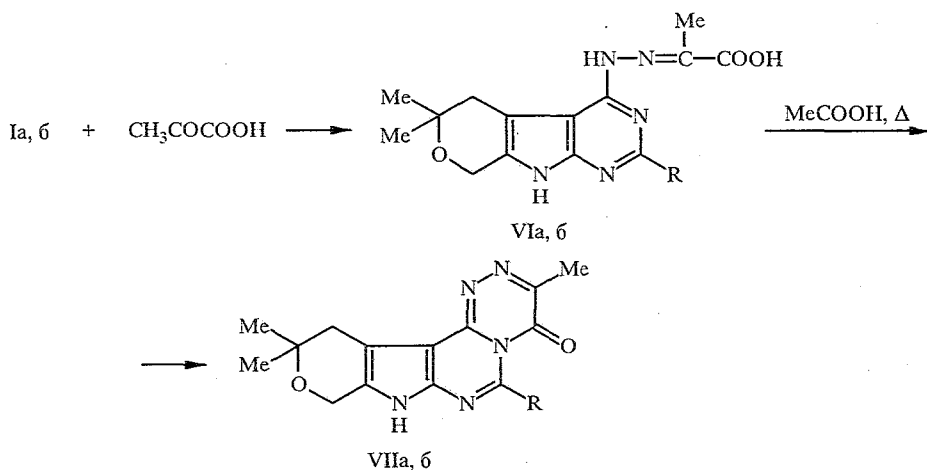
растворителях различна, поэтому сигналы групп NH в спектрах ПМР не всегда четко проявляются.

Эффект метилтиогруппы наблюдается также на примере взаимодействия 4-гидразинопиримидинов Ia,б с водным раствором нитрита натрия в присутствии уксусной кислоты, приводящего к тетразоло[1,5-с]пиримидинам (IVa,б). Так, продукт IVa получается из пиримидина Ia с высоким выходом в одну стадию при температуре не выше 40 °С; напротив, из метилтиозамещенного Ib сначала образуется 4-азидопиримидин (V), который при термической обработке превращается в продукт IVб.



В ИК спектрах соединений IVa,б в области 1070...1100 присутствуют полосы поглощения, характерные для тетразольного цикла, и отсутствуют полосы поглощения азидной группы в области 2150 см<sup>-1</sup>. В спектре ПМР тетразолопиримидина IVa синглетный сигнал пиримидинового протона находится в более слабом поле (9,82 м. д.) по сравнению с соответствующим сигналом триазолопиримидина IIa (9,30 м. д.).

При взаимодействии 4-гидразинопиримидинов Ia,б с пировиноградной кислотой были получены кислоты (VIa,б), которые далее кипячением с уксусной кислотой были превращены в 1,2,4-триазино[5,6-с]пиримидины (VIIa,б).



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Varian T-60 в ДМСО- $D_6$  (IIa, б, IVa, б) и в  $CDCl_3$  (III, IV). Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре МХ-1303 с прямым вводом образца. Чистоту полученных веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UR-254 с применением систем: хлороформ—эфир, 1 : 2 (III), пиридин—этанол, 1 : 3 (IIa, б, IVa, б), бутанол—уксусная кислота—вода, 4 : 2 : 5 (V, VIa, б, VIIa, б).

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N и S соответствуют расчетным (см. ниже).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-8Н-1,2,4-триазоло[4,3-с]пирано[4',3' : 4,5]пирроло[3,2-е]-пиридин (IIa). Смесь 2,3 г (0,01 моль) соединения Ia и 50 мл этилортоформиата кипятят с обратным холодильником 10 ч. Растворитель отгоняют досуха, к остатку добавляют 20 мл этанола, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Получают 1,7 г (70,4%) соединения IIa.  $T_{пл}$  270...271 °С (метанол—хлороформ, 1 : 1).  $R_f$  0,63. ИК спектр: 1620 (C=N), 3130  $cm^{-1}$  (NH). Спектр ПМР: 1,20 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,76 (2H, т, CH<sub>2</sub>), 4,65 (2H, т, CH<sub>2</sub>O), 8,40 (1H, с, 5-H), 9,30 м. д. (1H, с, 3-H). Масс-спектр,  $m/e$  (I, %):  $M^+$  243 (100), 228 (15), 213 (10), 185 (80), 149 (25). Найдено, %: С 59,18, Н 5,41, N 28,83,  $C_{12}H_{13}N_5O$ . Вычислено, %: С 59,24, Н 5,38, N 28,85.

6,6-Диметил-4-(β-диэтоксиметилгидразино)-2-метилтио-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-д]пиридин (III). В описанных выше условиях из соединения Ib получают продукт III. Выход 80,0%.  $T_{пл}$  150...151 °С (этанол).  $R_f$  0,69. ИК спектр: 1630 (C=N), 3140...3200  $cm^{-1}$  (NH). Спектр ПМР: 1,15...1,50 (12H, м, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2 gem-CH<sub>3</sub>), 2,86 (3H, с, SCH<sub>3</sub>), 3,10 (2H, т, CH<sub>2</sub> цикла), 3,68 (4H, к, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 6$  Гц), 5,03 (2H, т, CH<sub>2</sub>O цикла), 6,80 (1H, с, CH), 8,85 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 53,47, Н 7,15, N 18,42, S 8,31.  $C_{17}H_{27}N_5O_3S$ . Вычислено, %: С 53,52, Н 7,13, N 18,35, S 8,40.

10,10-Диметил-5-метилтио-10,11-дигидро-8Н-1,2,4-триазоло-[4,3-с]пирано[4',3' : 4,5]пирроло[3,2-е]пиридин (IIб). Раствор 1,9 г (0,005 моль) соединения III в 15 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы продукта IIб отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,2 г (82,5%).  $T_{пл}$  300...301 °С (метанол—хлороформ, 1 : 1).  $R_f$  0,57. ИК спектр: 1620 (C=N), 3120  $cm^{-1}$  (NH). Спектр ПМР: 1,32 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,62 (с, SCH<sub>3</sub>), 2,70 (2H, т, CH<sub>2</sub>), 4,75 (2H, т, CH<sub>2</sub>O), 9,30 (1H, с, 3-H), 12,10 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 53,88, Н 5,30, N 23,93, S 11,28.  $C_{13}H_{15}N_5OS$ . Вычислено, %: С 53,95, Н 5,22, N 24,20, S 11,08.

10,10-Диметил-10,11-дигидро-8Н-тетразоло[1,5-с]пирано[4',3' : 4,5]пирроло[3,2-е]-пиридин (IVa). К раствору 1,2 г (0,005 моль) соединения Ia в 12 мл 2N водной уксусной кислоты при перемешивании добавляют по каплям раствор 1,6 г (0,025 моль) нитрита натрия в 10 мл воды. Смесь перемешивают 1 ч при 40 °С. После охлаждения выпавшие кристаллы продукта IVa отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,1 г (87,5%).  $T_{пл}$  239...240 °С (ДМСО—этанол, 1 : 1).  $R_f$  0,72. ИК спектр: 1100 (тетразол), 1620 (C=C, C=N), 3200  $cm^{-1}$  (NH). Спектр ПМР: 1,4 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,92 (2H, т, CH<sub>2</sub>), 4,86 (2H, т, CH<sub>2</sub>O), 9,82 (1H, с, 5-H), 12,7 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 54,17, Н 5,02, N 34,28.  $C_{11}H_{12}N_6O$ . Вычислено, %: С 54,08, Н 4,95, N 34,40.

4-Азидо-6,6-диметил-2-метилтио-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-д]-пиридин (V). В описанных выше условиях из соединения Ib синтезируют продукт V. Выход 90,4%.  $T_{пл}$  190...192 °С с разл. (этанол).  $R_f$  0,68. ИК спектр: 1620 (C=C, C=N), 2150 (N<sub>3</sub>), 3140  $cm^{-1}$  (NH). Спектр ПМР: 1,35 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,8 (3H, с, SCH<sub>3</sub>), 2,95 (2H, т, CH<sub>2</sub>), 4,86 м. д. (2H, т, CH<sub>2</sub>O). Найдено, %: С 49,66, Н 4,89, N 28,85, S 10,99.  $C_{12}H_{14}N_6OS$ . Вычислено, %: С 49,63, Н 4,86, N 28,94, S 11,04.

10,10-Диметил-5-метилтио-10,11-дигидро-8Н-тетразоло[1,5-с]пирано[4',3' : 4,5]пирроло[3,2-е]пиридин (IVб). Смесь 0,9 г (0,003 моль) соединения V и 3 мл ДМСО нагревают до 180 °С в течение 10 мин. После охлаждения добавляют к смеси 20 мл воды, выпавшие кристаллы продукта IVб отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,7 г (77,7%).  $T_{пл}$  202...203 °С (ДМСО—этанол, 1 : 1).  $R_f$  0,59. ИК спектр: 1070 (тетразол), 1630 (C=N), 3200  $cm^{-1}$  (NH). Спектр ПМР: 1,28 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,80 (3H, с, SCH<sub>3</sub>), 3,42 (3H, т, CH<sub>2</sub>), 4,80 (2H, т, CH<sub>2</sub>O), 12,6 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 49,58, Н 4,88, N 28,86, S 10,95.  $C_{12}H_{14}N_6OS$ . Вычислено, %: С 49,63, Н 4,86, N 28,94, S 11,04.

6,6-Диметил-4-(2-N-метилкарбоксимино)амино-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-д]пиридин (VIa). Смесь 2,3 г (0,01 моль) соединения Ia, 0,9 г (0,01 моль)

пировиноградной кислоты и 50 мл этанола кипятят с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы продукта VIa отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 3,7 г (90,0%).  $T_{пл}$  313...315 °C (пропанол).  $R_f$  0,58. ИК спектр: 1600 (C=C), 1670 (C=N), 1740 (C=O), 3230...3420  $cm^{-1}$  (NH, OH). Найдено, %: C 55,47, H 5,59, N 23,12.  $C_{14}H_{17}N_5O_3$ . Вычислено, %: C 55,45, H 5,64, N 23,09.

6,6-Диметил-2-метилто-4-(2-N-метилкарбоксиимино)амино-5,6-дигидро-8H-пирано-[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин (VIб). В описанных выше условиях из соединения Iб получают продукт VIб. Выход 85,4%.  $T_{пл}$  273...274 °C (пропанол).  $R_f$  0,69. ИК спектр: 1610 (C=O), 1660 (C=N), 1740 (C=O), 3230...3400  $cm^{-1}$  (NH, OH). Найдено, %: C 51,49, H 5,51, N 19,96, S 9,21.  $C_{15}H_{19}N_5O_3S$ . Вычислено, %: C 51,56, H 5,48, N 20,04, S 9,17.

4-Оксо-3,11,11-триметил-11,12-дигидро-9H-1,2,4-триазино [5,6-c]пирано[4',3':4,5]-пирроло[3,2-e]пиримидин (VIIa). Смесь 1,0 г (0,0033 моль) соединения VIa и 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы продукта VIIa отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,7 г (75,3%).  $T_{пл}$  > 360 °C (ДМСО).  $R_f$  0,62. ИК спектр: 1590 (C=C), 1650 (C=O, C=N), 3150  $cm^{-1}$  (NH). Масс-спектр,  $m/e$  (I, %):  $M^+$  285 (100), 270 (30), 255 (5), 243 (20), 227 (12), 226 (23). Найдено, %: C 58,87, H 5,41, N 24,77.  $C_{14}H_{15}N_5O_2$ . Вычислено, %: C 58,93, H 5,29, N 24,54.

6-Метилто-4-оксо-3,11,11-триметил-11,12-дигидро-9H-1,2,4- триазино [5,6-c]-пирано[4',3':4,5]пирроло[3,2-e]пиримидин (VIIб). В описанных выше условиях из соединения VIб получают продукт VIIб. Выход 76,7%.  $T_{пл}$  > 360 °C (ДМСО).  $R_f$  0,61. ИК спектр: 1600 (C=C), 1650 (C=O, C=N), 3140  $cm^{-1}$  (NH). Найдено, %: C 54,41, H 5,08, N 20,98, S 9,59.  $C_{15}H_{17}N_5O_2S$ . Вычислено, %: C 54,36, H 5,17, N 21,13, S 9,67.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 327284 Eur. / Wade J. J. // С. А. — 1990. — Vol. 112. — 55908.
2. Pat. 8245186 Japan / Sankyo Co. LTD // С. А. — 1982. — Vol. 97. — 92297.
3. Томчин А. Б., Жмыхова И. Л., Пономарева М. М., Пасушенков Л. В., Громова Э. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20. — С. 1051.
4. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms. — Berlin: Acad. Verlag, 1987. — Vol. 1. — P. 433.
5. Пароникян Е. Г., Нораян А. С., Арсенян Ф. Г., Акопян В. А. // Арм. хим. журн. — 1990. — Т. 43. — С. 576.

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

Поступило в редакцию 10.01.95  
После переработки 20.04.95