

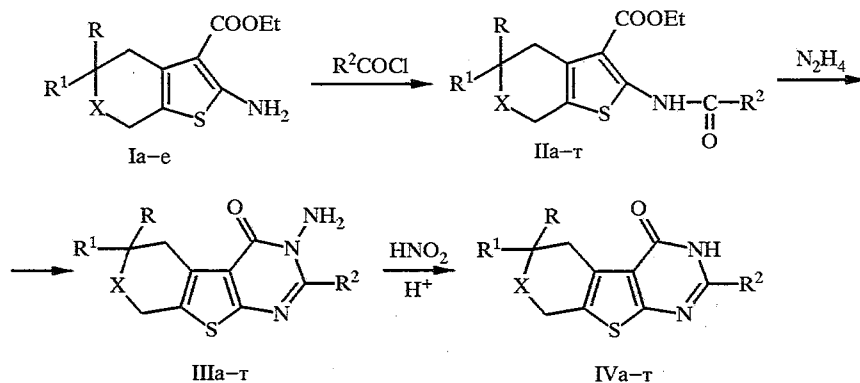
С. Г. Казарян, А. С. Норавян, Г. А. Геворкян

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

Предложен препаративный метод синтеза 2-замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов дезаминированием соответствующих 3-аминопроизводных нитритом натрия в кислой среде. Рассмотрен возможный механизм реакции.

Производные 2-замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидинов обладают широким спектром биологической активности [1—3]. В связи с этим синтез подобных соединений представляет большой интерес. В литературе описаны различные методы их получения [3—5], однако они недостаточно универсальны и не всегда позволяют достигнуть высокого выхода целевого продукта.

Исходя из 2-амино-3-этоксикарбонилтиофенов Ia—e через продукты их ацилирования IIa—г [6, 8] конденсацией последних с гидразингидратом и дальнейшим дезаминированием полученных производных 3-аминопиримидина IIIa—г с количественными выходами нами были синтезированы конденсированные производные 2-замещенных 4-оксо-5,6-дигидро[2,3-*d*]пиримидинов IVa—г. Продукты IVa—д получены впервые, их характеристики приведены в таблице. Соединения IVe—г идентичны образцам, описанным ранее [6—9].



Ia, II—IVa—з X = O, R = R¹ = Me, а R² = C₃H₇-i, б R² = C₄H₉-i, в R² = C₉H₁₉, г R² = цикло-C₆H₁₁, д R² = Ph, е R² = C₃H₇, ж R² = C₄H₉, з R² = C₅H₁₁; Иб, II—IVи X = O, R = H, R¹ = Me, R² = C₃H₇;
 Ib, II—IVк—м X = S, R = R¹ = Me, к R² = C₃H₇, л R² = C₄H₉, м R² = C₅H₁₁;
 Иг, II—IVн X = NMe, R = R¹ = Me, R² = C₄H₉; Ид, II—IVо—с X = CH₂, R = R¹ = H, о R² = C₃H₇, п R² = C₄H₉, р R² = C₅H₁₁, с R² = C₄H₉-i; Ие, II—IVт X = CH₂, R = H, R¹ = Me, R² = C₅H₁₁

Указанный путь является новым и простым препаративным методом синтеза соединений типа IV, позволяющим вводить различные заместители в положение 2 пиримидинового цикла.

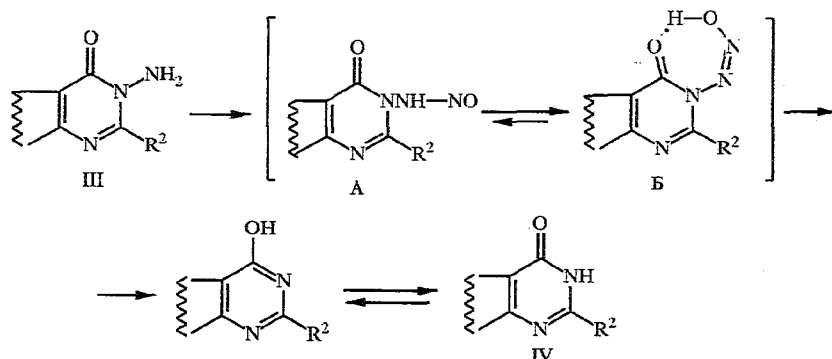
В процессе дезаминирования аминов III при комнатной температуре водным раствором нитрита натрия в присутствии уксусной кислоты, по-видимому, на первой стадии образуется промежуточный продукт А, в котором происходит миграция атома водорода группы NH к атому кислорода

Характеристики синтезированных соединений IVa—д

Соединение	Брутто-формула	Найдено % Вычислено, %				$T_{пл}$ °C	R_f *	Спектр ПМР, δ , м. д.				
		C	H	N	S			NH 1H, c	R,R ¹ 6H, c	CH ₂ 2H, т	OCH ₂ 2H, т	R ²
IVa	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	<u>60,61</u> 60,41	<u>6,48</u> 6,51	<u>10,19</u> 10,06	<u>11,40</u> 11,51	250	0,46	12,60	1,32	3,15	4,73	1,10 (6H, т, 2CH ₃) 3,65 (1H, к, CH)
IVб	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>61,60</u> 61,64	<u>6,87</u> 6,91	<u>9,60</u> 9,58	<u>11,00</u> 10,96	245	0,53	12,60	1,33	3,13	4,74	1,00 (6H, д, 2CH ₃) 2,50 (2H, к, CH ₂) 2,20 (1H, м, CH)
IVв	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂ S	<u>66,34</u> 66,29	<u>8,30</u> 8,34	<u>7,81</u> 7,73	<u>8,80</u> 8,84	200...202	0,60	12,62	1,31	3,20	4,80	0,85 (3H, т, CH ₃) 1,20...2,40 (16H, м, 8CH ₂)
IVг	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	<u>64,20</u> 64,14	<u>6,87</u> 6,97	<u>8,89</u> 8,80	<u>10,10</u> 10,07	315	0,56	12,40	1,32	3,15	4,75	1,86 (10H, м, 5CH ₂) 2,20 (1H, м, CH)
IVд	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>65,41</u> 65,37	<u>5,10</u> 5,16	<u>8,91</u> 8,97	<u>10,36</u> 10,26	332	0,60	12,45	1,33	3,14	4,80	7,85 (5H, c, C ₆ H ₅)

* Хлороформ-этилацетат-гептан, 1 : 1 : 2.

с одновременным выделением N_2O . Предлагаемый механизм реакции, вероятно, можно представить как согласованный процесс, протекающий через циклическое переходное состояние Б:



Аналогичные данные по дезаминированию приведены для ряда 1-амино-9-алкилгипоксантинов [10]. В случае алифатических гидразидов побочным продуктом реакции является первичный амид [11].

Строение соединений III—IVа—т подтверждено данными ПМР и ИК спектров. Так, в спектрах ПМР этих аминов имеется синглетный сигнал в области 4,80...4,90 м. д., характерный для группы NH_2 , который отсутствует в спектрах продуктов их дезаминирования IVа—т. В спектрах последних присутствует сигнал группы NH в области слабого поля (12,20...12,50 м. д.), характерный для циклических амидов. В ИК спектрах соединений IIIа—т имеются полосы валентных колебаний группы NH_2 ($3130...3380\text{ см}^{-1}$), а в спектрах соединений IVа—т — полосы поглощения в области 3240 см^{-1} , характерные для амидной группы NH .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе Varian T-60, внутренний стандарт ТМС. Чистоту полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках марки Silufol UV-254 в системе хлороформ—этилацетат—гептан, 1 : 1 : 2; проявление — парами иода. В указанной системе определены также R_f соединений Пг, Пг и IVа—д. Исходные аминозфираты Ia—е синтезированы по известной методике [13].

3-Карбэтоксн-5,5-диметил-2-(N-циклогексилкарбамоил)-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]-пирин (Пг). К раствору 0,01 моль соединения Ia [11] в 30 мл сухого диоксана добавляют 1,46 г (0,01 моль) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты. Полученную смесь кипятят 3 ч, охлаждают и выливают в 200 мл холодной воды. Кристаллы продукта Пг отфильтровывают, промывают водой, спиртом и сушат. Выход 3,2 г (89,6%). $T_{пл}$ 102...105 °С. R_f 0,65. ИК спектр: 3230 (NH), 1680 (CO), 1665 см^{-1} . Спектр ПМР: 11,20 (1H, с, NH); 4,60 (2H, т, OCH_2); 4,30 (2H, к, OCH_2CH_3); 2,70 (2H, т, CH_2); 2,40...1,50 (11H, м, *цикло-C_6H_{11}*); 1,40 (3H, т, OCH_2CH_3); 1,25 м. д. (6H, с, $2CH_3$). Найдено, %: С 62,12; Н 7,46; N 4,0; S 8,70. $C_{17}H_{22}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 62,46; Н 7,39; N 3,83; S 8,76.

2-Замещенные 3-амино-6,6-диметил-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-д]-пиримидин-4-оны (Пг,д). Смесь 0,01 моль соединения Пг или Пд [12] и 20 мл гидразингидрата в 4 мл этилового спирта кипятят 8 ч и охлаждают. Выпавшие кристаллы продукта Пг или Пд соответственно отфильтровывают, промывают водой, спиртом.

3-Амино-6,6-диметил-2-циклогексил-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-д]-пиримидин-4-он (Пг). Выход 2,8 г (85,3%). $T_{пл}$ 199...200 °С. R_f 0,58. ИК спектр: 3320, 3180 (NH_2), 1665 см^{-1} (CO). Спектр ПМР: 5,50 (2H, с, NH_2); 4,80 (2H, т, CH_2); 2,80 (2H, т, CH_2); 2,60...1,30 (11H, м, *цикло-C_6H_{11}*); 1,32 м. д. (6H, с, $2CH_3$). Найдено, %: С 61,36; Н 7,10; N 12,41; S 9,70. $C_{17}H_{23}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 61,26; Н 6,96; N 12,61; S 9,62.

3-Амино-6,6-диметил-2-фенил-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-д]пиримидин-4-он (Пд). Выход 2,7 г (83,1%). $T_{пл}$ 213...215 °С. R_f 0,52 (хлороформ—этилацетат—гексан,

1 : 1 : 1). ИК спектр: 3325, 3185 (NH₂), 1660 см⁻¹ (CO). Спектр ПМР: 8,20...7,30 (5H, м, Ph); 5,45 (2H, с, NH₂); 4,80 (2H, т, CH₂); 2,80 (2H, т, CH₂); 1,33 м. д. (6H, с, 2CH₃). Найдено, %: С 62,40; Н 8,31; N 12,65; S 9,81. С₁₇H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: С 62,38; Н 8,38; N 12,85; S 9,80. Аналогично синтезируют описанные ранее соединения Ша—в, е—т, характеристики которых совпадают с приведенными в литературе [8, 9].

Синтез 2-замещенных-6,6-диметил-4-оксо-5,6-дигидро-8Н-пирано(4',3':4,5)тиено[2,3-*d*]пиримидинов (IVа—д). (Общая методика). К раствору 0,01 моль соединения III в 40 мл ледяной уксусной кислоты, перемешивая при комнатной температуре, добавляют по каплям раствор 1,46 г (0,02 моль) нитрита натрия в 3 мл воды и полученную смесь выдерживают 16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы продукта отфильтровывают, фильтрат разбавляют холодной водой, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, объединяют с кристаллами, полученными при первом фильтровании, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выходы продуктов IV количественные. Характеристики соединений IVа—д приведены в таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sauter F., Stanecty P., Rotuzuk H., Barader M. // Monatsh. Chem. — 1976. — Bd 107. — S. 669.
2. Fr. Demande 2035768 // С. А. — 1971. — Vol. 75. — P. 129830.
3. Мкртчян А. П. Автореф. дис...канд. хим. наук. — Ереван, 1980. — 22 с.
4. Пат. 638527 Швейцария / Temple D. L. Bristol — Myers Co. // РЖХим. — 1984. — № 9. — О134.
5. Parrisin M. // Eur. J. Med. Chem. — 1984. — Vol. 19. — P. 420.
6. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С., Вартамян С. А., Джагацпанян И. А., Акопян И. Е., Назарян И. М. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — № 4. — С. 451.
7. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С., Вартамян С. А., Джагацпанян И. А., Акопян И. Е. // Арм. хим. журн. — 1987. — № 9. — С. 581.
8. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С., Акопян Р. А., Джагацпанян И. А., Акопян И. Е., Акопян Л. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 11. — С. 1312.
9. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С., Акопян Р. А., Джагацпанян И. А., Акопян И. Е., Акопян А. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 5. — С. 557.
10. Honzi J., Budinger J. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1961. — Vol. 26. — P. 2333.
11. Broot A. D., Robins R. K. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 1025.
12. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Джагацпанян И. А., Назарян И. А., Акопян И. Е., Вартамян С. А. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — № 8. — С. 20.
13. Гевальд К. // ХГС. — 1976. — № 10. — С. 1299.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: ifoc@msrc.am

Поступило в редакцию 02.06.97
После переработки 26.10.98