

Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ
1-АМИНОПИРАНО(ТИОПИРАНО)-[4,3-*d*]ПИРАЗОЛО[3,4-*b*]ПИРИДИНОВ
И ПИРАЗОЛО[3,4-*c*]ИЗОХИНОЛИНОВ

Синтезированы производные пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридина и пиразоло[3,4-*c*]изохинолина и осуществлены некоторые их превращения.

Ключевые слова: гидразин, изохинолин, пиразол, пиран, пиридин, синтез.

Соединения, включающие новые гетероциклические системы частично гидрированного пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридина и тетрагидропиразоло[3,4-*c*]изохинолина представляют интерес как потенциально биологически активные вещества.

В настоящей работе указанные системы были построены на основе полученных нами ранее конденсированных с циклогексеновым или тетрагидропирановым (тиопирановым) циклом 4-цианпиридин-3-онов **1a–l** [1, 2]. Хлорированием соединений **1a–l** хлорокислотой фосфора получены конденсированные 3-хлор-4-цианопиридины **2a–l**. При взаимодействии последних с сильным 1,2-бинуклеофильным реагентом – гидразином – в результате внутримолекулярной циклизации синтезированы конденсированные 1-аминопиразолы **3a–l***, структуры которых подтверждены данными ИК и ЯМР ^1H спектров. Так, в ИК спектрах соединений **2a–l** имеется полоса поглощения нитрильной группы в области 2220 см^{-1} . После замыкания пиразольного цикла и образования продуктов **3a–l** полоса в этой области исчезает и появляется несколько полос поглощения в области $3160\text{--}3420\text{ см}^{-1}$, характерных для групп NH_2 и NH . В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–l** имеются сигналы групп NH_2 и NH в областях 4.40–5.65 и 11.2–11.7 м. д. соответственно.

Наличие групп NH_2 и NH позволило осуществить некоторые превращения соединений **3**. Так, обработкой аминов **3j–k** хлорангидридами кислот получены амиды **4a,b**, а конденсацией пиразола **3a** с малоновым эфиром – гексагидро-4H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **5**. Диазотирование аминокпиразола **3c** и дальнейшая конденсация диазопроизводного с ацетоуксусным эфиром привели к конденсированному пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазину (**6**). Вероятно, промежуточно образуется аддукт **7**, который циклизуется под действием уксусной кислоты.

* Часть работ выполнена в рамках программ Международного научно-технического союза.

Характеристики соединений 2*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %		Т. пл., °С	R _f	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)	Выход, %
		Cl	N				
2b	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O	13.17 13.39	10.44 10.58	139–141	0.62	0.95 (3H, т, J = 7.5, CH ₂ CH ₃); 1.25 (6H, с, 2CH ₃); 1.60–1.80 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 2.60 (2H, т, J = 7.5, CH ₂ -C ₂ H ₅); 2.82 (2H, с, 4-CH ₂); 5.65 (2H, с, CH ₂ O)	84.3
2c	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O	13.25 13.39	10.51 10.58	121–122	0.57	1.21 (6H, д, J = 7, CH(CH ₃) ₂); 1.25 (6H, с, 2CH ₃); 2.82 (2H, с, 4-CH ₂); 2.98 (1H, м, J = 7, CH); 4.65 (2H, с, CH ₂ O)	83.1
2d	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O	11.24 11.33	8.77 8.96	132–134	0.61	1.20 (6H, с, 2CH ₃); 2.85 (2H, с, 4-CH ₂); 4.05 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.65 (2H, с, CH ₂ O); 7.15–7.35 (5H, м, C ₆ H ₅)	82.4
2e	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₂ O	12.61 12.72	9.89 10.05	127–129	0.73	0.93 (6H, д, J = 6, CH(CH ₃) ₂); 1.25 (6H, с, 2CH ₃); 2.20–2.34 (1H, м, CH); 2.55 (2H, д, J = 8, CH ₂ CH); 2.85 (2H, с, 4-CH ₂); 4.75 (2H, с, CH ₂ O)	75.8
2f	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ S	13.14 13.29	10.39 10.50	131–132	0.62	1.20 (3H, т, J = 7.5, CH ₂ CH ₃); 1.37 (6H, с, 2CH ₃); 2.80 (2H, к, J = 7.5, CH ₂ CH ₃); 2.97 (2H, с, 4-CH ₂); 3.66 (2H, с, CH ₂ S)	79.9
2g	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₂ S	11.94 12.02	9.38 9.50	77–78	0.57	0.90 (3H, т, J = 7, CH ₃); 1.40–1.70 (4H, м, 2CH ₂); 2.92 (2H, т, J = 7.5, CH ₂ C ₃ H ₇); 3.05 (2H, с, 4-CH ₂); 3.90 (2H, с, CH ₂ S)	80.6
2h	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ S	12.52 12.63	9.74 9.98	125–126	0.63	1.27 (6H, д, J = 7, CH(CH ₃) ₂); 1.40 (6H, с, 2CH ₃); 3.05 (2H, с, 4-CH ₂); 3.39 (1H, м, J = 7, CH); 3.85 (2H, с, CH ₂ S)	73.6
2i	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ OS	11.51 11.63	9.04 9.19	180–181	0.59	1.45 (6H, с, 2CH ₃); 3.05 (2H, с, 4-CH ₂); 4.25 (2H, с, CH ₂ S); 6.54 (1H, т, J = 1.8, CH); 7.30 (1H, д, J = 3.4, CH); 7.65 (1H, д, J = 1.8, CH)	75.8
2k	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂	15.97 16.06	12.44 12.61	107–108	0.56	1.25 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 1.85 (4H, м, 2CH ₂); 2.65 (2H, т, J = 6.6, 5-CH ₂); 2.75 (2H, к, J = 7.5, CH ₂ CH ₃); 2.95 (2H, т, J = 6.6, 8-CH ₂)	85.1
2l	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂	12.94 13.19	10.31 10.42	156–157	0.59	1.75–1.95 (4H, м, 2CH ₂); 2.75 (2H, т, J = 6.6, 5-CH ₂); 3.01 (2H, т, J = 6.6, 8-CH ₂); 7.40–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅)	80.3

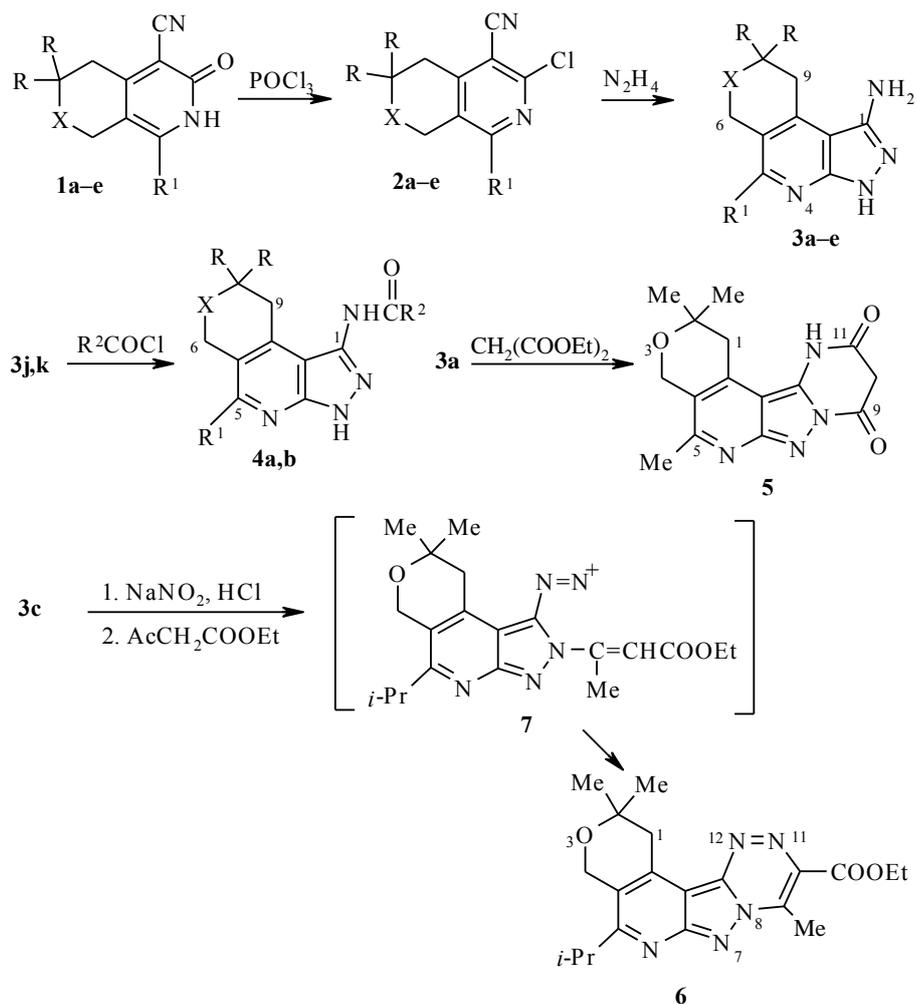
* ИК спектр соединений 2b–i, k, l (тонкий слой), ν, см⁻¹: 2220 (CN), 1580–1600 (C=C аром.).

Таблица 2

Характеристики соединений 3а–3l*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %		Т. пл., °С	R _f	Спектр ЯМР Н, δ, м. д. (J, Гц)	Выход, %
		С	Н				
3а**	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	61.92 62.05 64.31 64.59	6.71 6.94 7.63 7.74	289–290 242–244	0.59 0.64	1.24 (6H, с, 2CH ₃); 2.41 (3H, с, CH ₃); 3.36 (2H, с, 9-CH ₂); 4.77 (2H, с, CH ₂ O); 5.12 (2H, с, NH ₂); 11.23 (1H, с, NH) 1.10 (3H, т, J = 7.5, CH ₂ -CH ₃); 1.25 (6H, 2CH ₃); 1.75 (2H, м, J = 7.5, CH ₂ -CH ₃); 2.6 (2H, т, J = 7.5, CH ₂ -C ₂ H ₅); 3.05 (2H, с, 9-CH ₂); 4.65 (2H, с, CH ₂ O); 4.90 (2H, с, NH ₂); 11.60 (1H, с, NH)	92.4
3b	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O	64.31 64.59	7.63 7.74	242–244	0.64	1.25 (6H, 2CH ₃); 1.75 (2H, м, J = 7.5, CH ₂ -CH ₃); 2.6 (2H, т, J = 7.5, CH ₂ -C ₂ H ₅); 3.05 (2H, с, 9-CH ₂); 4.65 (2H, с, CH ₂ O); 4.90 (2H, с, NH ₂); 11.60 (1H, с, NH)	93.9
3с	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O	64.46 64.59	7.51 7.74	256–257	0.68	1.30 (6H, с, 2CH ₃); 1.41 (6H, д, J = 7, CH(CH ₃) ₂); 2.88 (1H, м, J = 7, CH); 3.33 (2H, с, 9-CH ₂); 4.92 (2H, с, CH ₂ O); 5.63 (2H, с, NH ₂); 11.37 (1H, с, NH)	84.6
3d	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	69.89 70.11	6.46 6.54	232–233	0.76	1.23 (6H, с, 2CH ₃); 3.05 (2H, с, 9-CH ₂); 4.00 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.65 (2H, с, CH ₂ O); 5.01 (2H, с, NH ₂); 7.05–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.80 (1H, с, NH)	75.9
3е	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O	65.51 65.67	8.14 8.08	241–242	0.61	0.95 (6H, д, J = 6, CH(CH ₃) ₂); 1.22 (6H, с, 2CH ₃); 2.15 (1H, м, J = 6, CH); 2.50 (2H, д, J = 8, CH-CH ₂); 3.05 (2H, с, 9-CH ₂); 4.71 (2H, с, CH ₂ O); 4.95 (2H, с, NH ₂); 11.70 (1H, с, NH)	73.8
3f	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ S	59.37 59.51	6.78 6.91	257–258	0.72	1.21 (3H, т, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.30 (6H, с, 2CH ₃); 2.82 (2H, к, J = 7.5, CH ₂ CH ₃); 3.55 (2H, с, 9-CH ₂); 3.95 (2H, с, CH ₂ S); 5.65 (2H, с, NH ₂); 11.4 (1H, с, NH)	85.1
3g	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ S	61.94 62.03	7.54 7.63	253–254	0.59	0.86 (3H, т, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.35 (6H, с, 2CH ₃); 1.38–2.05 (4H, м, 2CH ₂); 2.86 (2H, т, J = 7, CH ₂ C ₃ H ₇); 3.57 (2H, с, 9-CH ₂); 3.93 (2H, с, CH ₂ S); 5.62 (2H, с, NH ₂); 11.2 (1H, с, NH)	65.1
3h	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ S	60.75 60.84	7.14 7.29	268–269	0.74	1.28 (6H, т, J = 7, CH(CH ₃) ₂); 1.40 (6H, с, 2CH ₃); 3.25 (2H, с, 9-CH ₂); 3.35 (1H, м, J = 7, CH); 3.85 (2H, с, CH ₂ S); 4.80 (2H, с, NH ₂); 11.6 (1H, с, NH)	89.2
3i	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS	59.77 59.98	5.26 5.37	236–237	0.69	1.30 (6H, с, 2CH ₃); 3.55 (2H, с, 9-CH ₂); 4.25 (2H, с, CH ₂ S); 5.65 (2H, с, NH ₂); 6.49 (1H, т, J = 3.4, CH); 7.10 (1H, д, J = 3.4, CH); 7.65 (1H, д, J = 3.4); 11.20 (1H, с, CH)	92.1
3j	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S	65.69 65.78	17.94 5.84	213–214	0.63	1.35 (6H, с, 2CH ₃); 3.40 (2H, с, 9-CH ₂); 3.78 (2H, с, CH ₂ S); 5.10 (2H, с, NH ₂); 7.45–7.52 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.33 (1H, с, NH)	87.0
3k	C ₁₅ H ₁₆ N ₄	66.64 66.67	7.37 7.46	240–241	0.71	1.25 (3H, т, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.76–1.85 (4H, м, 2CH ₂); 2.60–2.80 (4H, м, 6-CH ₂ , CH ₂ CH ₃); 3.14 (2H, т, J = 6.6, 9-CH ₂); 4.60 (2H, с, NH ₂); 11.50 (1H, с, NH)	93.4
3l	C ₁₆ H ₁₆ N ₄	72.51 72.70	6.03 6.10	240–242	0.62	1.60–1.95 (4H, м, 2CH ₂); 2.65 (2H, J = 6.6, 6-CH ₂); 3.25 (2H, т, J = 6.6, 9-CH ₂); 4.40 (2H, с, NH ₂); 7.35–7.42 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.42 (1H, с, NH)	83.7

* ИК спектр соединений 3а–3l (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3160–3420 (NH, NH₂), 1610–1630 (NH деформ.), 1580–1600 (C=C аром.).** Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): [M]⁺ 232 (91), 217 (19), 203 (17), 174 (100), 160 (24).



1–3 a–e X = O, **f–j** X = S, **k, l** X = CH₂; **a–j** R = Me, **k, l** R = H; **a** R¹ = Me, **b** R¹ = Pr, **c, h** R¹ = *i*-Pr, **d** R¹ = CH₂Ph, **e** R¹ = *i*-Bu, **f, k** R¹ = Et, **g** R¹ = Bu, **i** R¹ = 2-C₄H₃O, **j, l** R¹ = Ph, **4 a** X = S, R = Me, R¹ = Ph, R² = 2-C₄H₃O, **b** X = CH₂, R = H, R¹ = Et, R² = Ph

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ¹H – на приборе Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆. Масс-спектры измерены на масс-спектрометре MX-1303 с прямым вводом образцов. Чистота соединений контролировалась с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с применением систем: этанол–эфир, 1:3 (**2b–e, k, l**); хлороформ–эфир, 1:2 (**2f–i**); пиридин–этанол, 1:3 (**3a–e**); пиридин–гексан–этанол, 1:2:3 (**3f–j**); хлороформ–ацетон–гексан, 1:1:2 (**3k, l**); хлороформ–этанол, 2:1 (**4a, b**); бутанол–уксусная кислота–вода, 4:2:5 (**5, 6**).

Синтез соединений **2a, j** описан в работах [3, 4]. Соединения **2b–i, k, l** получены аналогично (табл. 1).

10,10-R²-1-Амино-8,9-дигидро-6Н-пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридины (3a–j) и 6,7,8,9-тетрагидропиразоло[3,4-*c*]изохинолины (3k, l). Смесь 0.01 моль хлорнитрила **2a–l**, 10 мл гидразингидрата и 50 мл этанола кипятят с обратным холодильником 6 ч. Далее отгоняют этанол и излишек гидразингидрата, к остатку добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы продукта **3** отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

1-Фууроламино-8,8-диметил-5-фенилтио-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин (4a) и 1-бензоламино-5-этил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло-[3,4-*c*]изохинолин

(4b). Раствор 0.01 моль соединения **3j,k**, 0.01 моль хлорангидрида соответствующей кислоты, 3 мл триэтиламина в 50 мл бензола кипятят с обратным холодильником 8 ч. Отгоняют бензол, к остатку добавляют воду, выпавшие кристаллы продукта **4** отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из этанола.

Соединение 4a. Выход 75.4 %. Т. пл. 195–196 °С (этанол), R_f 0.71. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3350, 3410 (NH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.5 (6H, с, 2CH_3); 3.21 (2H, с, 9- CH_2); 2.65 (2H, с, SCH_2); 6.63 (1H, т, $J = 3.4$, CH); 6.8 (1H, с, NH); 7.48–7.53 (5H, м, C_6H_5); 7.8 (1H, д, $J = 3.4$, CH); 8.6 (1H, д, $J = 3.4$, CH); 11.22 (1H, с, NH). Найдено, %: C 65.23; H 5.03; N 13.76; S 8.06. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 65.32; H 4.98; N 13.85; S 7.92.

Соединение 4b. Выход 80.2%. Т. пл. 212–214 °С. R_f 0.64. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3330, 3410 (NH), 1670 (CO). Найдено, %: C 71.32; H 6.13; N 17.37. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 71.22; H 6.29; N 17.48.

2,2,5-Триметил-1,2,9,10,11,12-гексагидро-4Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[2',3':3,4]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-9,11-дион (5). Смесь 2.3 г (0.01 моль) соединения **3a**, 1.6 г (0.01 моль) диэтилового эфира малоновой кислоты и 30 мл бутанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. Отгоняют бутанол, остаток растворяют в 50 мл 2 н. водного раствора гидроксида натрия, фильтруют, фильтрат подкисляют 10% соляной кислотой. Выделившиеся кристаллы продукта **5** отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.6 г (53.3%). Т. пл. >360 °С (нитрометан). R_f 0.64. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3400–3430 (NH), 1700, 1660 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 (6H, с, 2CH_3); 2.62 (3H, с, CH_3); 3.49 (2H, с, 1- CH_2); 3.95 (2H, с, CH_2CO); 4.75 (2H, с, 4- CH_2); 8.54 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ 300 (28), 242 (11), 232 (36), 218 (87), 203 (72), 175 (17), 161 (58), 160 (100). Найдено, %: C 6.04; H 5.30; N 18.53. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.99; H 5.37; N 18.66.

Этиловый эфир 5-изопропил-2,2,9-триметил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-10-карбоновой кислоты (6). К смеси 2.6 г (0.01 моль) соединения **3c** и 6 мл 6 н. соляной кислоты, охлажденной до 0 °С, добавляют раствор 0.7 г (0.01 моль) нитрита натрия в 5 мл воды. Смесь перемешивают 30 мин и к раствору постепенно добавляют 1.3 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира в 40 мл этанола и 10 мл воды, содержащей 5 г ацетата натрия. Перемешивают в течение 3 ч при 20 °С, далее фильтруют и фильтрат кипятят с обратным холодильником 2 ч в 40 мл уксусной кислоты. После охлаждения отфильтровывают образовавшиеся кристаллы продукта **6**. Выход 49.6%. Т. пл. 229–230 °С (уксусная кислота). R_f 0.57. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1700 (CO), 1590 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20–1.32 (15H, м, 5CH_3); 2.41 (1H, м, $J = 7$, CH); 2.69 (3H, с, CH_3); 2.80 (2H, с, 1- CH_2); 4.31 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 4.70 (2H, с, OCH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): M^+ 383 (56), 368 (11), 354 (19), 313 (16), 299 (6), 280 (10). Найдено, %: C 62.57; H 6.42; N 18.40. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.64; H 6.57; N 18.26.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, С. В. Линдеман, М. С. Алексанян, А. А. Карапетян, А. С. Норавян, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 1137 (1989).
2. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, Г. Х. Григорян, А. С. Норавян, *Арм. хим. журн.*, 505 (1989).
3. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян, Р. Г. Пароникян, *Арм. хим. журн.*, 766 (1989).
4. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян, Дж. А. Мелконян, *Арм. хим. журн.*, 250 (1991).

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

Поступило в редакцию 19.05.2000