

А. П. Мкртчян, А. С. Норавян, В. М. Петросян

ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

15*. СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-6,6-ДИМЕТИЛ-5,6-ДИГИДРО-8Н-ПИРАНО[4',3':4,5]ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

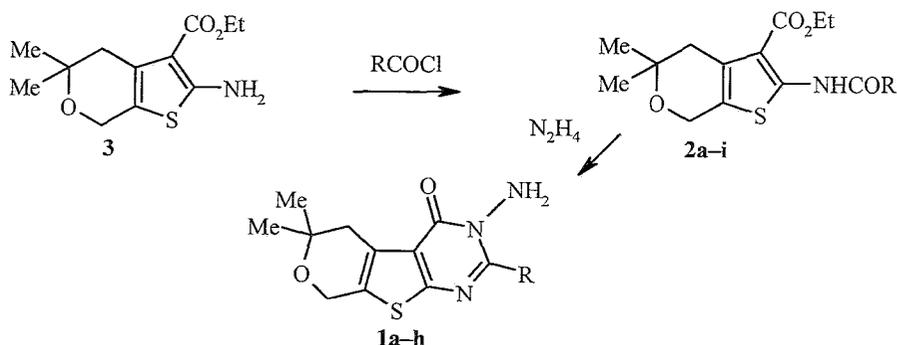
Разработан метод получения 2-*R*-замещенных 3-амино-6,6-диметил-5,6-дигидро-8Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов на основе 2-*R*-амидо-3-этоксикарбонилпирано[2,3-*c*]тиофенов. Установлено, что их циклизация гидразингидратом требует жестких условий.

Ключевые слова: пиранон, пиранотиенопиримидин, пиранотиофен, тиенопиримидин, тиофен.

При синтезе конденсированных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов в качестве исходных веществ часто используют легкодоступные 2-ациламино-3-этоксикарбонилтиофены [2, 3].

В настоящей работе сообщается об удобном методе синтеза новых 2-*R*-3-аминотиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов **1a-h** на основе 2-*R*-амидо-3-этоксикарбонилтиофенов **2a-i**. Метод был разработан нами для получения 2-алкилзамещенных-3-аминотиенопиримидин-4-онов [4].

Соединения **2a-i** синтезированы ацилированием 2-амино-3-этоксикарбонилтиофена **3** соответствующими хлорангидридами кислот. Амидоэфиры **2a-h** были превращены в тиено[2,3-*d*]пиримидины **1a-i** обработкой гидразингидратом. Соединения **2** оказались менее реакционноспособными, чем соответствующие 2-алкилзамещенные [4].



1, 2 a R = Ph; b R = CH₂Ph; c R = C₆H₄OMe-4; d R = C₆H₄OBu-4; e R = C₆H₄Cl-2;
f R = γ-пиримидил; g R = C₆H₃(OMe)₂-3,4; h R = C₆H₄OMe-3; i R = CHPh₂

* Сообщение 14 см. [1].

Характеристики 2-R-амидо-3-этоксикарбонилтиофенов 2a-i и 2-R-3-аминотиено[2,3-d]пиримидин-4-онов 1a-h

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. л., КССВ (J), Гц	Выход, %
		N	S				
2a	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$	<u>3.93</u> 3.88	<u>8.99</u> 8.92	156–157	1680 (NCO); 1700 (COO); 3280 (NH)	12.61 (1H, c, NH); 8.96–7.46 (5H, м, H_{Ph}); 4.70 (2H, c, 7,7- H_2); 4.42 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 3.48 (2H, c, 4,4- H_2); 1.33 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 1.20 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$)	73.5
2b	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$	<u>3.76</u> 3.72	<u>8.65</u> 8.58	98–99	1678 (NCO); 1705 (COO); 3282 (NH)	12.46 (1H, c, NH); 7.35 (5H, c, H_{Ph}); 4.65 (2H, c, 7,7- H_2); 4.25 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 3.80 (2H, c, CH_2Ph); 2.70 (2H, c, 4,4- H_2); 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.30 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$)	80.5
2c	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$	<u>3.60</u> 3.59	<u>8.52</u> 8.48	160–161	1683 (NCO); 1700 (COO); 3279 (NH)	12.25 (1H, c, NH); 8.00 (2H, д, $J = 6.0$, H_{Ar}); 7.01 (2H, д, $J = 6.0$, H_{Ar}); 4.80 (2H, c, 7,7- H_2); 4.40 (2H, т, $J = 6.0$, OCH_2); 3.90 (3H, c, OCH_3); 3.10 (2H, c, 4,4- H_2); 1.41 (3H, т, $J = 6.0$, CH_2CH_3); 1.35 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$)	78.0
2d	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$	<u>3.32</u> 3.24	<u>7.33</u> 7.42	128–130	1678 (NCO); 1700 (COO); 3275 (NH)	12.20 (1H, c, NH); 8.00 (2H, д, $J = 7.5$, H_{Ar}); 7.01 (2H, д, $J = 7.5$, H_{Ar}); 4.78 (2H, c, 7,7- H_2); 4.40 (2H, к, $J = 7.5$, OCH_2); 4.10 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$); 2.80 (2H, c, 4,4- H_2); 1.81 (2H, т, $J = 7.5$, OCH_2CH_2); 1.62–1.42 (2H, м, CH_2CH_3); 1.41 (3H, т, $J = 7.5$, OCH_2CH_3); 1.26 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$); 1.00 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3)	65.1
2e	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$	<u>3.87</u> 3.90	<u>8.86</u> 8.94	139–140	1680 (NCO); 1710 (COO); 3275 (NH)	12.20 (1H, c, NH); 7.60–7.40 (4H, м, H_{Ar}); 4.82 (2H, c, 7,7- H_2); 4.65 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2); 3.10 (2H, c, 4,4- H_2); 1.45 (3H, т, $J = 7.2$; CH_2CH_3); 1.40 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$)	61.0
2f	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>7.80</u> 7.77	<u>8.75</u> 8.89	170–171	1685 (NCO); 1715 (COO); 3283 (NH)	12.45 (1H, c, NH); 8.85 (2H, д, $J = 6.1$, H_{Ar}); 7.85 (2H, д, $J = 6.1$, H_{Ar}); 4.80 (2H, c, 7,7- H_2); 4.40 (2H, к, $J = 7$, OCH_2); 2.80 (2H, c, 4,4- H_2); 1.41 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 1.30 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$)	52.0
2g	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$	<u>3.12</u> 3.33	<u>7.75</u> 7.62	142–144	1680 (NCO); 1710 (COO); 3275 (NH)	12.30 (1H, c, NH); 7.90 (1H, д, $J = 8.5$, H_{Ar}); 7.79 (1H, c, H_{Ar}); 6.99 (1H, д, $J = 8.5$, H_{Ar}); 4.81 (2H, c, 7,7- H_2); 4.25 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 4.00 (6H, c, 2- OCH_3); 2.95 (2H, c, 7,7- H_2); 1.40 (3H, т, OCH_2); 1.30 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$)	76.5
2h	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$	<u>3.64</u> 3.50	<u>8.13</u> 8.02	134–136	1670 (NCO); 1715 (COO); 3275 (NH)	12.20 (1H, c, NH); 7.61 (2H, c, $J = 7.8$, H_{Ar}); 7.41 (1H, т, $J = 7.8$, H_{Ar}); 7.18 (1H, д, $J = 7.8$, H_{Ar}); 4.78 (2H, c, 7,7- H_2); 4.40 (2H, т, $J = 7.26$, OCH_2); 3.90 (3H, c, OCH_3); 2.80 (2H, c, 4,4- H_2); 1.41 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.38 (6H, c, 5,5-(CH_3) $_2$)	78.9

2i	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄ S	<u>3.20</u> 3.11	<u>7.09</u> 7.13	118-119	1675 (NCO); 1705 (COO); 3276 (NH)	11.30 (1H, c, NH); 7.35 (10H, c, H _{Ph}); 5.19 (1H, c, CH); 4.70 (2H, c, 7,7-H ₂); 4.20 (2H, κ, J = 7.1, OCH ₂); 2.70 (2H, c, 4,4-H ₂); 1.36 (3H, τ, J = 7.1, CH ₂ -CH ₃); 1.30 (6H, c, 5,5-(CH ₃) ₂)	53.2
1a	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	<u>12.76</u> 12.83	<u>9.71</u> 9.79	224-225	1665-1670 (CO); 3180-3250 (NH ₂)	7.80-7.50 (5H, m, H _{Ph}); 5.10 (2H, c, NH ₂); 4.82 (2H, c, 8,8-H ₂); 3.08 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.28 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂)	51.0
1b	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	<u>12.36</u> 12.30	<u>9.44</u> 9.39	212-214	1665-1675 (CO); 3185-3300 (NH ₂)	7.30 (5H, yш. c, H _{Ar}); 5.70 (2H, c, NH ₂); 4.70 (2H, c, 8,8-H ₂); 4.30 (2H, c, CH ₂ Ph); 2.85 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.25 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂)	47.05
1c	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	<u>11.82</u> 11.75	<u>9.03</u> 8.96	230-232	1660-1675 (CO); 3190-3310 (NH ₂)	7.85 (2H, д, J = 6, H _{Ar}); 7.00 (2H, д, J = 6, H _{Ar}); 5.10 (2H, c, NH ₂); 4.85 (2H, c, 8,8-H ₂); 3.90 (3H, c, OCH ₃); 3.06 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.38 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂)	50.0
1d	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	<u>10.58</u> 10.51	<u>8.12</u> 8.02	198-200	1665-1670 (CO); 3150-3300 (NH ₂)	7.85 (2H, д, J = 6, H _{Ar}); 6.91 (2H, д, J = 6, H _{Ar}); 5.60 (2H, c, NH ₂); 4.72 (2H, c, 8,8-H ₂); 4.05 (2H, τ, J = 6.05, OCH ₂); 2.92 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.75-1.81 (2H, m, CH ₂ CH ₃); 1.45-1.60 (2H, m, OCH ₂ CH ₂); 1.32 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂); 1.00 (3H, τ, J = 6, CH ₃)	45.4
1e	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	<u>11.65</u> 11.59	<u>8.93</u> 8.84	212-214	1670-1675 (CO); 3185-3320 (NH ₂)	7.50 (4H, m, H _{Ar}); 5.00 (2H, c, NH ₂); 4.85 (2H, c, 8,8-H ₂); 3.10 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.40 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂)	61.1
1f	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	<u>17.21</u> 17.11	<u>9.68</u> 9.76	217-218	1660-1675 (CO); 3180-3335 (NH ₂)	8.80 (2H, д, J = 6.3, H _{Het}); 7.75 (2H, д, J = 6.3, H _{Het}); 4.95 (2H, c, NH ₂); 4.82 (2H, c, 8,8-H ₂); 3.10 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.40 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂)	48.5
1g	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	<u>10.93</u> 10.84	<u>8.33</u> 8.27	176-177	1665-1670 (CO); 3150-3300 (NH ₂)	7.90 (1H, д, J = 8.5, H _{Ar}); 7.78 (1H, c, H _{Ar}); 6.98 (1H, д, J = 8.5, H _{Ar}); 5.10 (2H, c, NH ₂); 4.82 (2H, c, 8,8-H ₂); 4.00 (6H, д, J = 8.5, OCH ₃); 2.95 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.38 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂)	50.0
1h	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	<u>11.62</u> 11.75	<u>8.88</u> 8.96	218-220	1665-1675 (CO); 3180-3335 (NH ₂)	7.66 (2H, τ, J = 7.9, H _{Ar}); 7.45 (1H, τ, J = 7.8, H _{Ar}); 7.20 (1H, д, J = 7.8, H _{Ar}); 5.00 (2H, c, NH ₂); 4.80 (2H, c, 8,8-H ₂); 3.85 (3H, c, OCH ₃); 2.80 (2H, c, 5,5-H ₂); 1.30 (6H, c, 6,6-(CH ₃) ₂)	52.0

При варьировании условий реакции (время, температура и среда) было найдено, что для получения хороших выходов процесс следует проводить в кипящем *n*-бутаноле в течение длительного времени (15–20 ч). Понижение реакционной способности, вероятно, объясняется пространственными затруднениями создаваемым заместителем R, поэтому дифенилметиламид **2i** в указанных условиях не циклизуется в целевой тиенопиримидин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H получены на спектрометре Varian Mercury 300 (рабочая частота 300 МГц), предоставленном в рамках программы US CRDF RESC 17-S. Растворитель CDCl₃ (соединения **1a,b,e,f,h**, **2a-i**); DMSO-d₆ (соединения **1b,d,g**). Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–этилацетат–эфир, 0.5 : 1.0 : 0.5. Проявление в УФ свете.

2-N-Ациламино-5,5-диметил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пираны (2a-i). К раствору 0.01 моль соединения **3** в 30 мл сухого бензола добавляют 0.01 моль сухого триэтиламина и далее по каплям добавляют 0.01 моль хлорангидрида соответствующей кислоты. Полученную смесь кипятят 4 ч, затем добавляют к ней 30 мл холодной воды, бензол упаривают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, метанолом и после перекристаллизации из спирта получают соединения **2a-i**.

2-R-3-Амино-6,6-диметил-5,6-дигидро-8H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (1a-h). К суспензии 0.01 моль амидоэфира **2** в 15 мл *n*-бутанола добавляют 10 мл 85% гидразингидрата и полученную смесь кипятят 15–20 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают спиртом, водой, сушат при 50 °С и перекристаллизовывают из этанола. Получают продукт **1**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ш. Оганисян, Г. О. Григорян, А. С. Норавян, *ХГС*, 1116 (2001).
2. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян, С. А. Варганян, И. А. Джагацпаян, Н. Е. Акопян, И. М. Назарян, *Хим.-фарм. журн.*, 451 (1984).
3. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян, Р. А. Акопян, И. А. Джагацпаян, Н. Е. Акопян, А. Г. Акопян, *Хим.-фарм. журн.*, 1321 (1986).
4. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян, Р. А. Акопян, И. А. Джагацпаян, Н. Е. Акопян, А. Г. Акопян, *Хим.-фарм. журн.*, 557 (1985).

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

*Поступило в редакцию 16.06.99
После переработки 19.05.2000*