

А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян

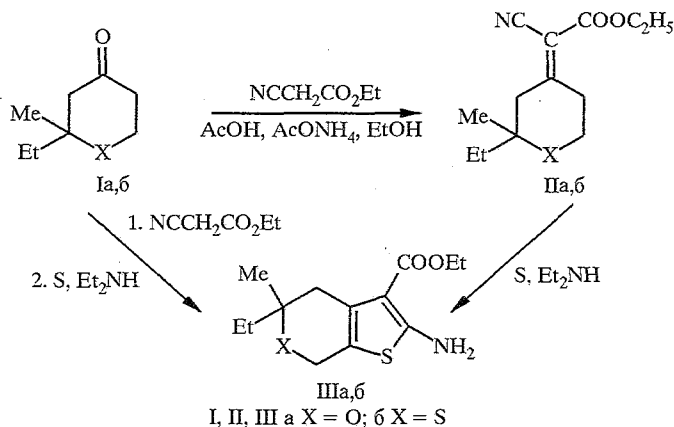
ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИЕНОПИРИМИДИНОВ

12*. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНО-(ТИОПИРАНО)[4',3':4,5]ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Разработан метод синтеза новых конденсированных производных 4-оксо-2-тиоксо-5,6-дигидро-8Н-пирано(тиопирано)[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов. Установлено, что с усилением электроакцепторной способности заместителей у атома азота в исходных изотиоцианатах отмечается образование 2-*N'*-тиоуреидопроизводных конденсированных тиофенов.

Конденсированные производные тioxотиено[2,3-*d*]пиримидинов представляют большой интерес для синтеза новых конденсированных гетероциклических систем и получения на их основе новых эффективных биологически активных соединений [2—4].

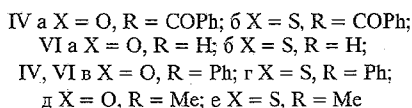
Нами было показано, что при конденсации 2-метил-2-этилтетрагидропиран(тиопиран)-4-онов (I) [5, 6] с этиловым эфиром циануксусной кислоты образуются соответствующие этиловые эфиры 2-метил-2-этилтетрагидро-4-пиранилиден(тиопиранилиден)циануксусных кислот II_{a,b}. Взаимодействие последних с серой приводит к образованию 2-амино-5-метил-5-этил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-*c*]пирана(тиопирана) (III_{a,b}). Эти же тиофены III_{a,b} получают в одну стадию при взаимодействии гетероциклических кетонов Ia,b с этиловым эфиром циануксусной кислоты и серой в присутствии диэтиламина, что обеспечивает более высокие выходы целевых продуктов III_{a,b}.



Взаимодействием тиофенов III_{a,b} с различными изотиоцианатами получены соответствующие 2-*N'*-тиоуреидопроизводные этих тиофенов (IV_a—e). Обсуждаемая реакция относится к общему классу реакций нуклеофильного присоединения. С уменьшением электроакцепторной способности заместителей у атома азота в исходных реагентах ($R-N=C=S$) она замедляется в ряду $C_6H_5-CO-N=C=S > C_6H_5-N=C=S > CH_3-N=C=S$. Если конденсация тиофенов III_{a,b} с бензоилизотиоцианатом в метаноле протекает с количественным выходом при 30...40 °С, то для достижения

* Сообщение 11 см. [1].

При обработке соединений IVa—e водно-спиртовым раствором гидроксида калия происходит внутримолекулярная циклизация с образованием калиевых солей 4-оксо-2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидинов, конденсированных с шестичленными гетероциклами (Va—e), из водных растворов которых при подкислении соляной кислотой выделяются искомые 2-тиоксотенопиримидины VIa—e.



1389

Характеристики синтезированных соединений Па,б, Ша,б, IVa—e, VIa—e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		$T_{пл}, ^\circ C$ $T_{кип}/мм$	R_f^*	Выход, % (метод)
		N	S			
Па* ²	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	<u>6,0</u> 5,9	—	135...137/1,5	0,63	80
Пб* ³	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ S	<u>6,1</u> 5,8	12,3 12,6	140...142/1,5	0,62	81,5
Ша	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ S	<u>5,1</u> 5,3	<u>11,6</u> 11,9	70...72	0,64	74,5 (А) 90,5 (Б)
Пб	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ S ₂	<u>4,5</u> 4,9	<u>22,1</u> 22,5	85/86	0,55	75,5 (А) 91 (Б)
IVa	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	<u>6,7</u> 6,5	<u>14,8</u> 14,5	184...185	0,63	83,5
IVб	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₃	<u>6,0</u> 6,3	<u>21,8</u> 21,4	189...190	0,60	84
IVв	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	<u>7,2</u> 6,9	<u>15,5</u> 15,8	155...157	0,58	75
IVг	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₃	<u>6,6</u> 6,7	<u>22,6</u> 22,8	163...165	0,62	76
IVд	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	<u>8,1</u> 8,2	<u>18,4</u> 18,7	184...186	0,64	64
IVe	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₃	<u>7,3</u> 7,7	<u>26,2</u> 26,8	150...151	0,60	63
VIa	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	<u>10,3</u> 9,9	<u>22,6</u> 22,7	252...254	0,49	96
VIб	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS ₃	<u>9,3</u> 9,4	<u>32,5</u> 32,2	288...290	0,45	94
VIв	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	<u>7,6</u> 7,8	<u>17,6</u> 17,9	245...247	0,62	96
VIг	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ OS ₃	<u>7,1</u> 7,5	<u>25,9</u> 25,6	290...292	0,61	96
VIд	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	<u>9,6</u> 9,4	<u>21,1</u> 21,6	233...235	0,61	95
VIe	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS ₃	<u>8,6</u> 9,0	<u>30,8</u> 30,7	243...245	0,58	96

* Па (CHCl₃—эфир, 2 : 1); Пб, Пб (CHCl₃—гексан, 1 : 2);
Ша (CCl₄—гексан, 1 : 2); IVa,б (ацетон—гексан, 1 : 2);
IVв (CHCl₃—CCl₄, 1 : 2); IVг—e (CCl₄—ацетон, 2 : 1);
VIa,г,e (CHCl₃—CCl₄, 2 : 1); VIд (CCl₄—ацетон, 1 : 1).

² n_D^{20} 1,4899.

³ n_D^{20} 1,5022.

2-(N'-Бензоилтиоуреидо)-5-метил-5-этил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро- 7Н-тиено[2,3-с]пиран(тиопиран) (IVa,б). К раствору 0,02 моль амина Ша,б в 50 мл метанола при 35 °С добавляют при перемешивании 3,2 г (0,02 моль) бензоилизотиоцианата. Перемешивание продолжают 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром. Перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр соединений IVa,б: 1680 (C=O амид.), 1710 (C=O), 3350 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР тиопирана IVб (CDCl₃): 9,10 (2H, уш. с, NH); 7,38...8,0 (5H, м, C₆H₅); 4,52 (2H, кв, J = 7 Гц, COO—CH₂—CH₃); 3,78 (2H, с, 7-CH₂); 3,02 (2H, с, 4-CH₂); 1,44...1,98 (5H, м, 5-CH₂—CH₃, COO—CH₂—CH₃); 1,40 (3H, с, 5-CH₃); 1,05 (3H, т, J = 7 Гц, 5-CH₂—CH₃).

2-(N'-Фенилтиоуреидо)-5-метил-5-этил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро- 7Н-тиено[2,3-с]пиран(тиопиран) (IVв,г). Смесь 0,02 моль амина Ша,б, 2,7 г (0,02 моль) фенилизотиоцианата и 60 мл этанола кипятят 7 ч и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром. Перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр соединений IVв,г: 1670 (C=O), 3200 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР тиоуреидов IVв,г (CDCl₃): 12,06 (1H, с, NH); 8,46 (1H, с, NH—C₆H₅); 7,40 м. д. (5H, с, C₆H₅). Химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от таковых в спектрах соединений Ша,б.

2-(N'-Метилтиоуреидо)-5-метил-5-этил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран(тиопиран) (IVд,е). Смесь 0,02 моль амина Ша,б, 1,46 г (0,01 моль) метилизотиоцианата и 50 мл бутанола кипятят 12 ч и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. ИК спектр соединений IVд,е: 1680 (C=O), 3300 (NH). Спектры ПМР тиоуреидов IVд,е (CDCl₃): 10,8 (1H, с, NH); 6,90 (1H, с, HN-CH₃); 3,06 м. д. (3H, д, J = 5 Гц, HN-CH₃).

Химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от таковых в спектрах соединений Ша,б.

3-Замещенные-6-метил-4-оксо-2-тиоксо-6-этил-5,6-дигидро-8Н-пирано(тиопирано)[4',3':4,5]тиено[2,3-д]пиримидины (VIa—е). Смесь 0,01 моль тиоуреида IVa—е, 1,12 г (0,02 моль) гидроксида калия и 50 мл 50% водного раствора этанола кипятят 2 ч. После охлаждения смесь обрабатывают 10% раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Перекристаллизуют из бутанола. ИК спектр соединений VIa—е: 1690 (C=O), 3400...3200 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР соединения VIa (пиридин-D₅): 12,1 (1H, с, NH); 4,70 (2H, с, 8-CH₂); 3,06 (2H, с, 5-CH₂); 1,38 (2H, кв, J = 7 Гц, 6-CH₂-CH₃); 1,28 (3H, с, 6-CH₃); 1,05 (3H, т, J = 7 Гц, 6-CH₂-CH₃). Спектр ПМР соединения VIд (пиридин-D₅): 11,5 (1H, с, NH); 4,72 (2H, с, 8-CH₂); 3,46 (3H, с, 3-NCH₃); 3,10 (2H, с, 5-CH₂); 1,40 (2H, кв, J = 7 Гц, 6-CH₂-CH₃); 1,21 (3H, с, 6-CH₃); 1,07 (3H, т, J = 7 Гц, 6-CH₂-CH₃).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оганисян А. Ш., Норавян А. С., Аветисян Г. М. // ХГС. — 1998. — № 6. — С. 803.
2. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Джагацян И. А., Акопян Р. А., Акопян Н. Е., Вартанян С. А. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — № 9. — С. 38.
3. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С., Вартанян С. А., Джагацян И. А., Акопян Н. Е., Назарян И. М. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — № 4. — С. 451.
4. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С., Акопян Р. А., Джагацян И. А., Акопян Н. Е., Акопян А. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 5. — С. 557.
5. Назаров И. Н., Торгов И. В., Терехова Л. Н. // Изв. АН СССР. ОХН. — 1943. — № 1. — С. 50.
6. Назаров И. Н., Кузнецов А. И. // Изв. АН СССР. ОХН. — 1948. — № 1. — С. 118.
7. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Джагацян И. А., Назарян И. М., Акопян Н. Е., Вартанян С. А. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — № 8. — С. 20.