

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И ФУРО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ

© 2019 г. С. Н. Сиракян*, Э. К. Акопян, А. А. Овакимян

*Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26
e-mail: shnhr@mail.ru

Поступила в редакцию 14 марта 2019 г.

После доработки 10 мая 2019 г.

Принята к публикации 30 мая 2019 г.

Синтезированы новые производные фууро[2,3-*b*]пиридина и пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-*d*]пиримидина на основе этил 1-амино-5-алкил-6,7,8,9-тетрагидрофууро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилатов. Выявлено, что при взаимодействии этил 5-алкил-1-[(аминоацетил)амино]-6,7,8,9-тетра-гидрофууро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилатов с гидразингидратом происходит не только циклизация, а также гидразинолиз и отщепление ацильной группы.

Ключевые слова: фууро[2,3-*b*]пиримидин, пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-*d*]пиримидин, ацелирование, гидразинолиз, циклизация.

DOI: 10.1134/S0514749219090131

Производные конденсированных фууро[2,3-*b*]пиридинов и фууро[3,2-*d*]пиримидинов представляют огромный интерес в качестве биологически активных веществ, о чем свидетельствуют многочисленные литературные данные [1–10].

Основываясь на этом и в продолжение наших исследований по синтезу аннелированных фуранов [11–15], данная работа посвящена синтезу новых производных фууро[2,3-*b*]пиридинов и фууро[3,2-*d*]пиримидинов. Исходными соединениями для синтеза целевых соединений послужили ранее синтезированные нами этил 1-амино-5-алкил-6,7,8,9-тетрагидрофууро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилаты **1a–c** [14, 15]. Ацелированием последних с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в бензоле и в присутствии триэтиламина получены этил 5-алкил-1-хлорометилкарбоксамидо-6,7,8,9-тетрагидрофууро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилаты **2a–c**. Далее, в результате нуклеофильного замещения активного атома хлора в соединениях **2** различными аминами, было получено ряд аминопроизводных фууро[2,3-*b*]пиридинов **3a–l** с высокими выходами 77–91% (схема 1).

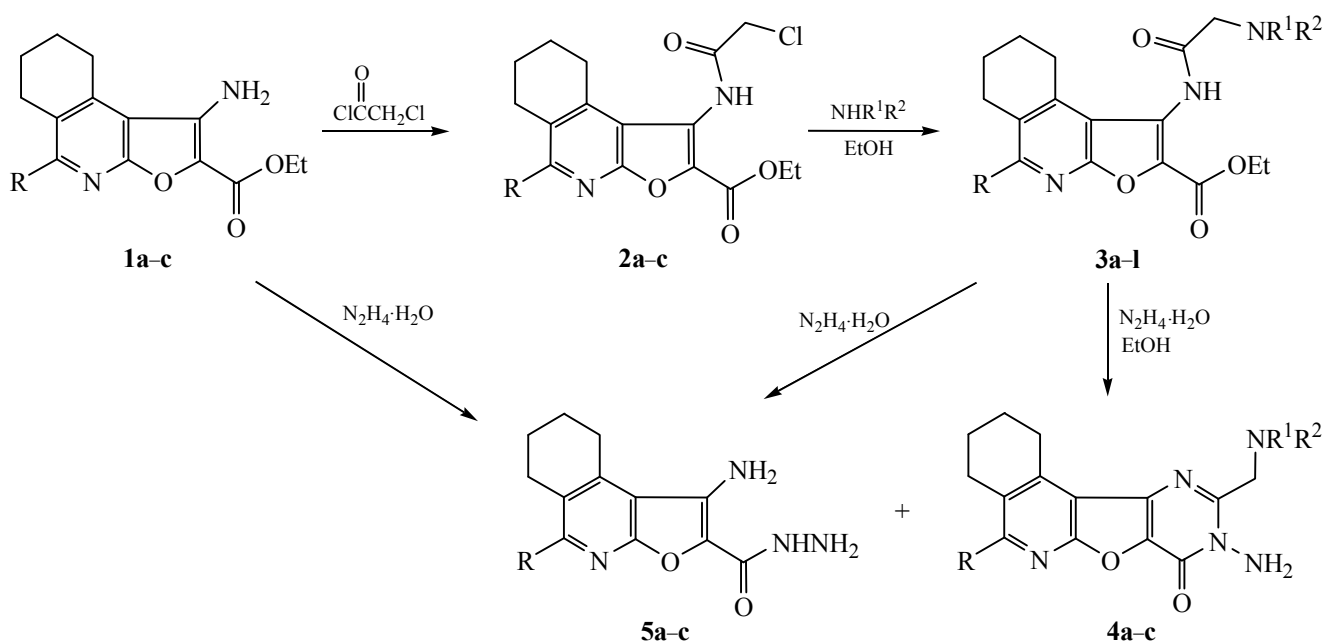
С целью синтеза интересных с биологической точки зрения 10-аминометилпроизводных фууро-

[3,2-*d*]пиримидинов **4** соединения **3** были подвергнуты воздействию гидразингидрата в этаноле. Оказалось, что в результате реакций получают смесь соединений **4** и **5**, то есть, в ходе реакций происходит не только циклизация с получением целевых фууро[3,2-*d*]пиримидинов **4**, а также гидразинолиз и отщепление ацильной группы с получением 5-алкил-1-амино-6,7,8,9-тетрагидрофууро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбогидразидов **5a–c**. В некоторых случаях, используя существенно различную растворимость последних в этаноле, нам удалось разделить смесь соединений **4** и **5** (схема 1).

При проведении циклизации соединений **3** в жестких условиях – при кипячении в гидразингидрате, получены только карбогидразиды фууро[2,3-*b*]пиридина **5a–c** (схема 1). Структура последних **5** доказана также встречным синтезом исходя из соответствующих аминоэфиров фууро[2,3-*b*]пиридинов **1**.

Для получения *N*-замещенных производных конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов аминогидразиды фууро[2,3-*b*]пиридинов **5b, c** были введены во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром и муравьиной кислотой. В результате

Схема 1.



1–5, R = Me (**a**), R = *i*-Pr (**b**), R = *i*-Bu (**c**); **3**, R = Me (**a–e**), R¹ + R² = -(CH₂)₄- (**a**), R¹ + R² = -(CH₂)₅- (**b**), R¹ + R² = -(CH₂)₂O(CH₂)₂- (**c**), R¹ + R² = -(CH₂)₂NEt(CH₂)₂- (**d**), R¹ + R² = -(CH₂)₂NPh(CH₂)₂- (**e**), R = *i*-Pr (**f–j**), R¹ + R² = -(CH₂)₄- (**f**), R¹ + R² = -(CH₂)₅- (**g**), R¹ + R² = -(CH₂)₂O(CH₂)₂- (**h**), R¹ + R² = -(CH₂)₂NMe(CH₂)₂- (**i**), R¹ + R² = -(CH₂)₂NCO₂Et(CH₂)₂- (**j**), R = *i*-Bu (**k, l**), R¹ + R² = -(CH₂)₄- (**k**), R¹ + R² = -(CH₂)₂O(CH₂)₂- (**l**); **4**, R = Me, R¹ + R² = -(CH₂)₅- (**a**), R = Me, R¹ + R² = -(CH₂)₂NPh(CH₂)₂- (**b**), R = *i*-Bu, R¹ + R² = -(CH₂)₂O(CH₂)₂- (**c**).

реакций синтезированы этоксиметиленовые производные **6** и *N*-формамидопроизводное **7** фуру[3,2-*d*]-пиримидинонов, соответственно (схема 2).

Структуры полученных соединений подтверждены данными ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией.

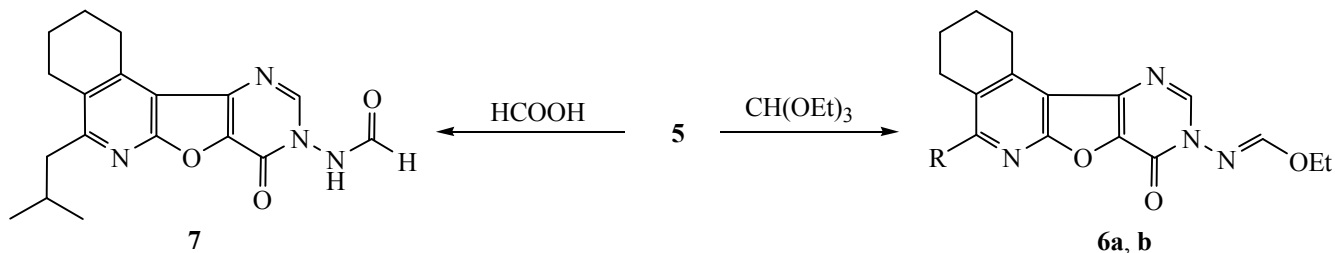
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Mercury 300VX с частотой 300 и 75 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Nicolet Avatar 330-FT-IR в вазелиновом масле. Масс-спектр

получен на приборе MX-1321A с системой прямого ввода образца в источник ионов. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой (С и Н) и методом Дюма–Прегля (N). Температуру плавления определяли на микронагревательном столике Voëtius.

Этил 1-хлорометилкарбоксамидо-5-алкил-6,7,8,9-тетрагидрофуру[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилаты (**2a–c**) (общая методика). К смеси 0.05 моль аминоэфира **1** и 0.06 моль триэтиламина в 75 мл абсолютного бензола при перемешивании по каплям добавляют 6.80 г (4.8 мл, 0.06 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Температуру реакционной смеси поддерживают при 35°C в

Схема 2.



6, R = *i*-Pr (**a**), R = *i*-Bu (**b**).

течение 6 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры, отгоняют бензол досуха, к остатку добавляют 50 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 1-[(хлороацетил)амино]-5-метил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (2a). Выход 81%, т.пл. 174–176°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3277 (NH), 1712, 1684 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.75–1.94 м (4H, 7,8-CH₂), 2.49 с (3H, CH₃), 2.67–2.73 м (2H, 6-CH₂), 3.00–3.07 м (2H, 9-CH₂), 4.19 с (2H, CH₂Cl), 4.37 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.93 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 58.54; Н 5.67; N 8.23. C₁₇H₁₉ClN₂O₄. Вычислено, %: С 58.21; Н 5.46; N 7.99.

Этил 1-[(хлороацетил)амино]-5-изопропил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (2b). Выход 84%, т.пл. 162–164°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3258 (NH), 1720, 1682 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.26 д (6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц), 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.75–1.93 м (4H, 7,8-CH₂), 2.78–2.83 м (2H, 6-CH₂), 3.02–3.09 м (2H, 9-CH₂), 3.30 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 4.19 с (2H, CH₂Cl), 4.36 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц) 9.94 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 60.55; Н 6.31; N 7.61. C₁₉H₂₃ClN₂O₄. Вычислено, %: С 60.24; Н 6.12; N 7.39.

Этил 1-[(хлороацетил)амино]-5-изобутил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (2c). Выход 79%, т.пл. 148–150°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 0.99 д (6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц), 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.75–1.82 м (4H, 7,8-CH₂), 2.19–2.33 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.64 д (2H, CHCH₂, *J* 7.0 Гц), 2.71–2.77 м (2H, 6-CH₂), 3.02–3.09 м (2H, 9-CH₂), 4.19 с (2H, CH₂Cl), 4.36 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.94 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 61.50; Н 6.63; N 7.38. C₂₀H₂₅ClN₂O₄. Вычислено, %: С 61.14; Н 6.41; N 7.13.

Этил 5-алкил-1-[(аминоацетил)амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилаты (3a–l) (общая методика). Смесь 0.005 моль соединения **2** и 0.011 моль соответствующего амина в 50 мл абсолютного этанола кипятят в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, этанол отгоняют досуха, к остатку добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 5-метил-1-[(пирролидин-1-илацетил)амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (3a). Выход 82%, т.пл. 152–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 (NH), 1725, 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.72–1.94 м (8H, 7,8-CH₂, β , β' -CH₂-C₄H₈N), 2.49 с (3H, CH₃), 2.67–2.73 м (2H, 6-CH₂), 2.73–2.78 м (4H, N(CH₂)₂), 2.98–3.05 м (2H, 9-CH₂), 3.27 с (2H, COCH₂), 4.37 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.83, 20.97, 21.91, 22.24, 23.48, 24.83, 25.68, 53.82, 58.69, 60.17, 113.39, 125.56, 126.58, 133.26, 142.80, 156.43, 156.66, 158.34, 169.70. Найдено, %: С 65.76; Н 7.24; N 11.13. C₂₁H₂₇N₃O₄. Вычислено, %: С 65.44; Н 7.06; N 10.90.

Этил 5-метил-1-[(пиперидин-1-илацетил)амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (3b). Выход 77%, т.пл. 166–168°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3292 (NH), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.43 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.47–1.54 м (2H, γ -CH₂-C₅H₁₀N), 1.65–1.74 м (4H, β , β' -CH₂-C₅H₁₀N), 1.73–1.94 м (4H, 7,8-CH₂), 2.49 с (3H, CH₃), 2.56–2.62 м [4H, N(CH₂)₂], 2.70 т (2H, 6-CH₂, *J* 6.2 Гц), 3.01 т (2H, 9-CH₂, *J* 6.2 Гц), 3.06 с (2H, COCH₂), 4.38 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.48 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 66.49; Н 7.52; N 10.74. C₂₂H₂₉N₃O₄. Вычислено, %: С 66.14; Н 7.32; N 10.52.

Этил 5-метил-1-[(морфолин-4-илацетил)амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (3c). Выход 91%, т.пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337 (NH), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.42 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.72–1.94 м (4H, 7,8-CH₂), 2.49 с (3H, CH₃), 2.61–2.67 м [4H, N(CH₂)₂], 2.70 т (2H, 6-CH₂, *J* 6.2 Гц), 3.01 т (2H, 9-CH₂, *J* 6.2 Гц), 3.14 с (2H, CH₂), 3.71–3.77 м [4H, O(CH₂)₂], 4.37 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.52 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.20; Н 7.01; N 10.73. C₂₁H₂₇N₃O₅. Вычислено, %: С 62.83; Н 6.78; N 10.47.

Этил 1-[(4-этилпиперазин-1-ил)ацетил]амино-5-метил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (3d). Выход 86%, т.пл. 167–169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3309 (NH), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.07 т (3H, NCH₂CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.43 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.72–1.94 м (4H, 7,8-CH₂), 2.39 к (2H, NCH₂CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.49 с (3H, CH₃), 2.48–2.54 м [4H, N(CH₂)₂], 2.62–2.69 м [4H, N(CH₂)₂],

2.70 т (2H, 6-CH₂, *J* 6.1 Гц), 3.00 т (2H, 9-CH₂, *J* 6.1 Гц), 3.12 с (2H, COCH₂), 4.38 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.42 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 64.79; Н 7.72; N 13.31. C₂₃H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 64.46; Н 7.53; N 13.07.

Этил 5-метил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)-ацетил]амино}-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]-изохинолин-2-карбоксилат (3e). Выход 82%, т.пл. 183–185°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.43 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.73–1.94 м (4H, 7,8-CH₂), 2.49 с (3H, CH₃), 2.68–2.73 м (2H, 6-CH₂), 2.79–2.84 м [4H, PhN(CH₂)₂], 3.01–3.06 м (2H, 9-CH₂), 3.21 с (2H, COCH₂), 3.27–3.32 м [4H, N(CH₂)₂], 4.38 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 6.72–6.79 м (1H, γ-CH, Ph), 6.86–6.93 м (2H, ββ'-CH, Ph), 7.14–7.22 м (2H, αα'-CH, Ph), 9.52 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 68.37; Н 6.94; N 11.98. C₂₇H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 68.05; Н 6.77; N 11.76.

Этил 5-изопропил-1-[(пирролидин-1-илацетил)амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]-изохинолин-2-карбоксилат (3f). Выход 78%, т.пл. 148–150°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3168 (NH), 1717, 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.26 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.72–1.93 м (8H, 7,8-CH₂, ββ'-CH₂-C₄H₈N), 2.72–2.78 м [4H, N(CH₂)₂], 2.78–2.84 м (2H, 6-CH₂), 3.00–3.07 м (2H, 9-CH₂), 3.27 с (2H, COCH₂), 3.30 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 4.37 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.83, 20.90, 21.33, 22.09, 23.48, 24.92, 25.04, 30.28, 53.84, 58.75, 60.15, 113.24, 125.09, 125.55, 133.43, 143.28, 157.05, 158.36, 164.30, 169.76. Найдено, %: С 67.16; Н 7.76; N 10.42. C₂₃H₃₁N₃O₄. Вычислено, %: С 66.81; Н 7.56; N 10.16.

Этил 5-изопропил-1-[(пиперидин-1-илацетил)-амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]-изохинолин-2-карбоксилат (3g). Выход 85%, т.пл. 152–154°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3236 (NH), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.26 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.45–1.55 м (2H, CH₂-C₅H₁₀N), 1.65–1.93 м (8H, 7,8-CH₂, 2CH₂-C₅H₁₀N), 2.56–2.63 м [4H, N(CH₂)₂], 2.78–2.85 м (2H, 6-CH₂), 3.00–3.06 м (2H, 9-CH₂), 3.06 с (2H, COCH₂), 3.30 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 4.37 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.83, 20.89, 21.32, 22.08, 23.16, 24.91, 25.16, 25.37, 30.26, 54.42, 60.12, 62.21, 113.15, 125.06, 125.46, 133.27, 143.25, 157.02, 158.42, 164.31, 169.55.

Найдено, %: С 67.73; Н 7.96; N 10.06. C₂₄H₃₃N₃O₄. Вычислено, %: С 67.42; Н 7.78; N 9.83.

Этил 5-изопропил-1-[(морфолин-4-илацетил)-амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]-изохинолин-2-карбоксилат (3h). Выход 88%, т.пл. 197–199°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3263 (NH), 1701, 1605 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.26 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.71–1.93 м (4H, 7,8-CH₂), 2.61–2.66 м [4H, N(CH₂)₂], 2.78–2.85 м (2H, 6-CH₂), 3.00–3.06 м (2H, 9-CH₂), 3.14 с (2H, COCH₂), 3.30 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 3.70–3.75 м [4H, O(CH₂)₂], 4.36 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.83, 20.88, 21.33, 22.08, 24.92, 25.09, 30.28, 53.25, 60.17, 61.65, 65.89, 113.20, 125.14, 125.47, 133.51, 143.24, 157.01, 158.45, 164.37, 168.99. Найдено, %: С 64.70; Н 7.49; N 10.03. C₂₃H₃₁N₃O₅. Вычислено, %: С 64.32; Н 7.27; N 9.78.

Этил 5-изопропил-1-[(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил]амино}-6,7,8,9-тетрагидро-фуоро[2,3-с]-изохинолин-2-карбоксилат (3i). Выход 83%, т.пл. 138–140°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.26 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.42 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц) 1.71–1.93 м (4H, 7,8-CH₂), 2.24 с (3H, NCH₃), 2.43–2.53 м [4H, N(CH₂)₂], 2.62–2.69 м [4H, N(CH₂)₂], 2.78–2.84 м (2H, 6-CH₂), 2.99–3.06 м (2H, 9-CH₂), 3.12 с (2H, COCH₂), 3.30 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 4.37 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.84, 20.88, 21.32, 22.08, 24.91, 25.11, 30.27, 45.44, 52.83, 54.33, 60.14, 61.29, 113.17, 125.10, 125.42, 133.36, 143.22, 157.00, 158.40, 164.34, 169.24. Найдено, %: С 65.47; Н 7.94; N 12.87. C₂₄H₃₄N₄O₄. Вычислено, %: С 65.14; Н 7.74; N 12.66.

Этил 1-([4-(этоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-ацетил)амино)-5-изопропил-6,7,8,9-тетрагидро-фуоро[2,3-с]-изохинолин-2-карбоксилат (3j). Выход 79%, т.пл. 181–183°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3268 (NH), 1705, 1612 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.26 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.27 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.43 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.73–1.93 м (4H, 7,8-CH₂), 2.59–2.66 м [4H, N(CH₂)₂], 2.78–2.85 м (2H, 6-CH₂), 3.00–3.07 м (2H, 9-CH₂), 3.17 с (2H, COCH₂), 3.30 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 3.52–3.58 м [4H, N(CH₂)₂], 4.08 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.37 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 9.52 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.70; Н 7.42; N 11.42. C₂₆H₃₆N₄O₆. Вычислено, %: С 62.38; Н 7.25; N 11.19.

Этил 5-изобутил-1-[(пирролидин-1-илацетил)-амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (3к). Выход 90%, т.пл. 225–227°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.99 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.42 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.72–1.92 м (8H, 7,8- CH_2 , β, β' - CH_2 - $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$), 2.20–2.34 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.64 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.71–2.78 м [6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 6- CH_2], 3.03 т (2H, 9- CH_2 , J 6.2 Гц), 3.27 с (2H, COCH_2), 4.37 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 9.43 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.77; Н 7.97; N 10.05. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.42; Н 7.78; N 9.83.

Этил 5-изобутил-1-[(морфолин-4-илацетил)-амино]-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксилат (3l). Выход 81%, т.пл. 155–157°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.99 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.42 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.72–1.92 м (4H, 7,8- CH_2), 2.21–2.34 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.61–2.66 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.64 д (2H, CHCH_2 , J 7.0 Гц), 2.71–2.78 м (2H, 6- CH_2), 2.99–3.06 м (2H, 9- CH_2), 3.14 с (2H, COCH_2), 3.70–3.76 м [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 4.37 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 9.51 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 65.36; Н 7.72; N 9.73. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.99; Н 7.50; N 9.47.

5-Алкил-9-амино-10-аминометил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин-8-оны (4а–с) (общая методика). Смесь 0.005 моль соединения 3 и 0.05 моль гидразингидрата в 50 мл абсолютного этанола кипятят в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

9-Амино-5-метил-10-(пиперидин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин-8(9H)-он (4а). Выход 61%, т.пл. 231–233°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2919, 2867 (NH_2), 1628 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.43–1.52 м (2H, γ - CH_2 , $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$), 1.54–1.65 м (4H, β, β' - CH_2 , $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$), 1.85–2.00 м (4H, 2,3- CH_2), 2.53 с (3H, CH_3), 2.54–2.60 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.72–2.77 м (2H, 4- CH_2), 3.31–3.37 м (2H, 1- CH_2), 3.75 уш.с (2H, NCH_2), 6.51 уш.с (2H, NH_2). Найдено, %: С 65.69; Н 7.04; N 19.31. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.37; Н 6.86; N 19.06.

9-Амино-5-метил-10-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин-8(9H)-он (4б). Выход 64%, т.пл. 273–275°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3321, 3225 (NH_2), 1692 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -

CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.86–2.01 м (4H, 2,3- CH_2), 2.54 с (3H, CH_3), 2.73–2.82 м [6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 4- CH_2], 3.18–3.23 м [4H, $\text{PhN}(\text{CH}_2)_2$], 3.33–3.39 м (2H, 1- CH_2), 3.89 с (2H, NCH_2), 6.37 уш.с (2H, NH_2), 6.71–6.77 м (1H, γ - CH , Ph), 6.82–6.87 м (2H, β, β' - CH , Ph), 7.12–7.19 м (2H, α, α' - CH , Ph). Найдено, %: С 67.90; Н 6.55; N 19.13. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.55; Н 6.35; N 18.91.

9-Амино-5-изобутил-10-(морфолин-4-илметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо-[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин-8(9H)-он (4с). Выход 60%, т.пл. 233–235°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392, 3315 (NH_2), 1692 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.99 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.86–1.97 м (4H, 2,3- CH_2), 2.21–2.34 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.58–2.63 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.69 д (2H, CHCH_2 , J 7.0 Гц), 2.76–2.82 м (2H, 4- CH_2), 3.33–3.39 м (2H, 1- CH_2), 3.60–3.66 м [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 3.81 с (2H, NCH_2), 6.31 уш.с (2H, NH_2). Найдено, %: С 64.58; Н 7.32; N 17.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.21; Н 7.10; N 17.02.

5-Алкил-1-амино-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбогидразиды (5а–с). а. Смесь 0.001 моль соединения 3 и 10 мл гидразингидрата кипятят в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

б. Смесь 0.005 моль соединения 1 и 0.05 моль гидразингидрата в 50 мл абсолютного этанола кипятят в течение 25 ч. После охлаждения реакционной смеси добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

1-Амино-5-метил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбогидразид (5а). Выход 71 и 75% по методикам а и б соответственно, т.пл. 255–257°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3283 (NH , NH_2), 1613 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.77–1.91 м (4H, 7,8- CH_2), 2.42 с (3H, CH_3), 2.62–2.67 м (2H, 6- CH_2), 3.15–3.20 м (2H, 9- CH_2), 4.20 ш.с (2H, NHNH_2), 5.52 уш.с (2H, NH_2), 8.97 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 60.32; Н 6.39; N 21.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.99; Н 6.20; N 21.52.

1-Амино-5-изопропил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбогидразид (5б). Выход 70 и 78% по методикам а и б соответственно, т.пл. 267–269°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3377, 3322, 3274

(NH, NH₂), 1619 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.21 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.80–1.91 м (4H, 7,8-CH₂), 2.74–2.80 м (2H, 6-CH₂), 3.18–3.24 м (2H, 9-CH₂), 3.24 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 4.13 ш.с (2H, NHNH₂), 5.47 уш.с (2H, NH₂), 8.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 21.03, 21.45, 22.25, 24.80, 25.89, 30.09, 110.49, 123.15, 124.09, 135.59, 142.39, 156.77, 160.99, 162.70. Найдено, %: C 62.80; H 7.16; N 19.65. C₁₅H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: C 62.48; H 6.99; N 19.43.

1-Амино-5-изобутил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-*c*]изохинолин-2-карбогидразид (5с). Выход 73 и 81% по методикам А и Б соответственно, т.пл. 211–212°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3396, 3321 (NH, NH₂), 1618 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 0.96 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.80–1.90 м (4H, 7,8-CH₂), 2.12–2.26 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.58 д (2H, СНСН₂, *J* 7.0 Гц), 2.66–2.74 м (2H, 6-CH₂), 3.17–3.24 м (2H, 9-CH₂), 4.11 уш.с (2H, NHNH₂), 5.47 уш.с (2H, NH₂), 8.84 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 63.90; H 7.53; N 18.79. C₁₆H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: C 63.55; H 7.33; N 18.53.

5-Алкил-9-[1-этоксиметилиденамино]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин-8-оны (6а, б) (общая методика). Смесь 0.001 моль соединения **5** и 15 мл ортоэфира муравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Отгоняют избыток ортоэфира, на остаток добавляют 15 мл этанола, затем 25 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

5-Изопропил-9-[1-этоксиметилиденамино]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин-8-он (6а). Выход 85%, т.пл. 161–163°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1689 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.29 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 1.48 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.85–2.00 м (4H, 2,3-CH₂), 2.83–2.89 м (2H, 4-CH₂), 3.34–3.40 м (2H, 1-CH₂), 3.35 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 4.44 к.д (2H, СН₂СН₃, *J* 7.1, 0.8 Гц), 8.21 с (1H, N=CH), 8.68 уш.с (1H, N=СНОEt). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.56, 20.73, 21.28, 22.35, 24.70, 26.49, 30.46, 63.56, 109.91, 125.44, 136.29, 141.23, 144.07, 145.62, 149.55, 160.44, 165.34, 166.77. Найдено, %: C 64.70; H 6.44; N 16.04. C₁₉H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: C 64.39; H 6.26; N 15.81.

5-Изобутил-9-[1-этоксиметилиденамино]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро-

[2,3-*c*]изохинолин-8-он (6б). Выход 88%, т.пл. 155–157°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.00 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.48 т (3H, CH₂СН₃, *J* 7.1 Гц), 1.85–1.98 м (4H, 2,3-CH₂), 2.22–2.35 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.69 д (2H, СНСН₂, *J* 7.0 Гц), 2.77–2.83 м (2H, 4-CH₂), 3.33–3.40 м (2H, 1-CH₂), 4.44 к.д (2H, СН₂СН₃, *J* 7.1, 0.8 Гц), 8.21 с (1H, N=CH), 8.66 уш.с (1H, N=СНОEt). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.58, 20.78, 22.26, 22.30, 25.26, 26.36, 27.10, 42.98, 63.61, 109.86, 126.90, 136.26, 141.24, 143.79, 145.65, 149.55, 160.06, 160.14, 166.88. Найдено, %: C 65.58; H 6.78; N 15.46. C₂₀H₂₄N₄O₃. Вычислено, %: C 65.20; H 6.57; N 15.21.

N-(5-Изобутил-8-оксо-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин-9-ил)-метанамид (7). Смесь 0.3 г (0.001 моль) соединения **5** и 15 мл муравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, отгоняют избыток растворителя, к остатку добавляют 50 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 79%, т.пл. 246–248°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3352, 3165 (NH), 1721, 1690 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 0.99 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.84–1.97 м (4H, 2,3-CH₂), 2.21–2.34 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.70 д (2H, СНСН₂, *J* 7.0 Гц), 2.77–2.83 м (2H, 4-CH₂), 3.34–3.40 м (2H, 1-CH₂), 8.18 с (1H, N=CH), 8.42 с (1H, СОН), 11.48 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.77, 22.25, 22.29, 25.29, 26.39, 27.19, 43.01, 109.96, 127.16, 136.26, 142.19, 144.05, 149.12, 149.77, 159.82, 160.11, 160.64. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 340 (29) [*M*]⁺, 299 (18), 298 (100), 255 (17).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 18Т-1D170.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sirakanyan S.N., Hovakimyan A.A., Noravyan A.S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 441. doi 10.1070/RCR4447
2. Dorsey B.D., McDonough C., McDaniel S.L., Levin R.B., Newton C.L., Hoffman J.M., Darke P.L., Zugay-

- Murphy J.A., Emini E.A., Schleif W.A., Olsen D.B., Stahlhut M.W., Rutkowski C.A., Kuo L.C., Lin J.H., Chen I-W., Michelson S.R., Holloway M.K., Huff J.R., Vacca J.P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3386. doi 10.1021/jm9903848
3. Schnute M.E., Brideau R.J., Collier S.A., Cudahy M.M., Hopkins T.A., Knechtel M.L., Oien N.L., Sackett R.S., Scott A., Stephan M.L., Wathen M.W., Wieber J.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3856. doi 10.1016/j.bmcl.2008.06.060
4. Martin M.W., Newcomb J., Nunes J.J., Bemis J.E., McGowan D.C., White R.D., Buchanan J.L., DiMauro E.F., Boucher C., Faust T., Hsieh F., Huang X., Lee J.H., Schneider S., Turcib S.M., Zhu X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2299. doi 10.1016/j.bmcl.2007.01.048
5. Debenham J.S., Madsen-Duggan C.B., Toupençe R.B., Walsh T.F., Wanga J., Tong X., Kumar S., Lao J., Fong T.M., Xiao J.C., Huang C., Shen C., Feng Y., Marsh D.J., Shearman L.P., Strack A.M., Goulet M.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1448. doi 10.1016/j.bmcl.2009.12.065
6. Martins C., Carreiras M.C., Leon R., Rios C., Bartolini M., Andrisano V., Iriepa I., Moraleda I., Galvez E., García M., Egea J., Samadi A., Chioua M., Marco-Contelles J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6119. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.038
7. Dinakaran V.S., Srinivasan K.K. *Der Pharm. Chem.* **2011**, *3*, 62.
8. Hayakawa M., Kaizawa H., Moritomo H., Koizumi T., Ohishi T., Yamano M., Okada M., Ohta M., Tsukamoto S., Raynaud F.I., Workman P., Waterfieldc M.D., Parker P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2438. doi 10.1016/j.bmcl.2007.02.032
9. Feng L., Reynisdottir I., Reynisson J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 463. doi 10.1016/j.ejmech.2012.05.029
10. Taltavull J., Serrat J., Gracia J., Gavalda A., Cordoba M., Calama E., Montero J. L., Andres M., Miralpeix M., Vilella D., Hernández B., Beleta J., Ryder H., Pages L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4946. doi 10.1016/j.ejmech.2011.07.054
11. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Hovakimyan A.A. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 7638. doi 10.1016/j.tet.2015.07.069
12. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V.G., Hakobyan E.K., Hovakimyan A.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5338. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.058
13. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V.G., Hakobyan E.K., Hovakomyan A.A. *Chem. Select.* **2018**, *3*, 10938. doi 10.1002/slct.201802221
14. Sirakanyan S.N., Kartsev V.G., Hovakimyan A.A., Noravyan A.S., Shakhatuni A.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1676. doi 10.1007/s10593-013-1192-6
15. Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Hovakimyan A.A., Noravyan A.S. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 10637. doi 10.1016/j.tet.2013.10.015

Synthesis of New Derivatives of Furo[2,3-*b*]pyridines and Furo[3,2-*d*]pyrimidines

S. N. Sirakanyan*, E. K. Hakobyan, and A. A. Hovakimyan

Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Science of Republic of Armenia, Institute of Fine Organic Chemistry of A.L.Mnjoyan, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26
*e-mail: shnnr@mail.ru

Received March 14, 2019; revised May 10, 2019; accepted May 30, 2019

The new derivatives of furo[2,3-*b*]pyridine and pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidine were synthesized based on the ethyl 1-amino-5-alkyl-6,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-*c*]isoquinoline-2-carboxylates. It was revealed that during the interaction of ethyl 5-alkyl-1-[(aminoacetyl)amino]-6,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-*c*]isoquinoline-2-carboxylates with hydrazine hydrate not only cyclization, but also hydrazinolysis and cleavage of the acyl group occurs.

Keywords: furo[2,3-*b*]pyridine, pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidine, acylation, hydrazinolysis, cyclization